NMR - BINDUNGSMESSUNGEN AN LECITHIN - PHARMAKON - KOMPLEXEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

GISBERT CLAASEN

aus

LÜBECK

BONN 1976

NMR - BINDUNGSMESSUNGEN
AN
LECITHIN - PHARMAKON - KOMPLEXEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

GISBERT CLAASEN

aus

LÜBECK

BONN 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn

1. Referent : Prof.Dr.G.Blaschke
2. Referent : Prof.Dr.H.J.Roth

Tag der mündlichen Prüfung : 01. 10. 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck : Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität , Bonn

Inhaltsverzeichnis Seite

THEORETISCHER TEIL

Einleitung und Problemstellung 5

1. Synthesen der Modellverbindungen 8

1.1 p-substituierte Benzylamine 8

1.2 N-Alkylbenzylamine 10

1.3 N-Methyl-N-alkylbenzylamine 11

1.4 N-Alkyl-4-tert-butylbenzylamine 12

1.5 N-Methyl-N-alkyl-4-tert-butylbenzylamine 13

1.6 N,N-Dialkyl-4-tert-butylbenzylamine 14

1.7 α -substituierte 4-tert-Butylbenzylamine 15

1.8 ω -(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylamine 16

1.9 4-Aminobenzoesäure-β -dimethylaminoäthylester 19

2. Theorie der NMR-Bindungsmessungen 20

3. Durchführung der Messungen und quantitative Auswertung 21

4. Meßergebnisse 24

4.1 Ringsubstituierte Benzylammoniumchloride 24

4.2 N-Alkyl-benzylammoniumchloride 28

4.3 N-Alkyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride 32

4.4 α -substituierte 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride 51

4.5 ω -(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylammoniumchloride 54

4.6 4-Aminobenzoesäure-β -dimethylaminoäthylester 57

5. Diskussion 62

6. Zusammenfassung 67

Seite

EXPERIMENTELLER TEIL

7. Allgemeine Methoden 70

8. Beschreibung der NMR-Versuche 71

9. Beschreibung der Synthesen 72

9.1 Ringsubstituierte Benzylamine 72

9.2 N-alkylierte Benzylamine und 4-tert-Butylbenzylamine 76

9.3 α -Alkyl-4-tert-butylbenzylamine 92

9.4 ω-(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylamine 96

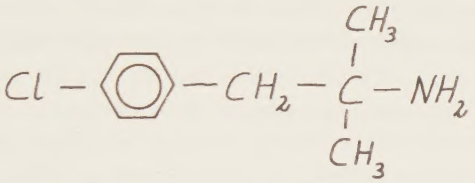
9.5 4-Alkylamino-benzoesäure-β -dimethylaminoäthylester 101

Literaturverzeichnis 103

THEORETISCHER TEIL

Einleitung und Problemstellung

Die Anwendung von Arzneistoffen ist stets mit dem Risiko unerwünschter Nebenwirkungen verbunden. Beispiele sind die teratogenen Eigenschaften des Hypnotikums Thalidomid, sowie das Auftreten pulmonaler Hypertonien nach Anwendung des Appetitzüglers Chlorphentermin (Avicol^{R}) .



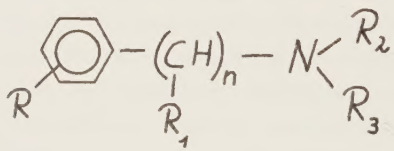
Chlorphentermin

Bei der eingehenden pharmakologischen Untersuchung des Chlorphentermins entdeckten Lüllmann und Mitarbeiter[1] eine weitere, bisher nicht erkannte Nebenwirkung dieser Substanz (arzneimittelinduzierte Phospholipidosis) , die mit Lipidspeicherkrankheiten, wie Niemann-Pick und Tay-Sachs, große Ähnlichkeiten aufweist. In verschiedenen Organen mehrerer Spezies werden Phospholipide, wie Lecithin, in Form von Myelinfiguren gespeichert, die zum Teil den ganzen Zellkörper ausfüllen. Auch von anderen Arbeitsgruppen[2] ist über ähnliche Lipidspeicherkrankheiten berichtet worden, die nach Anwendung von Pharmaka aus so unterschiedlichen Arzneistoffgruppen wie Psychopharmaka, Antihistaminen und Koronardilatatoren auftraten.

Die meisten der bisher bekannten Pharmaka z.B. Fenfluramin, sowie das Chemotherapeutikum Chloroquin, welche als Nebenwirkung eine Störung des Phospholipidstoffwechsels auslösen, enthalten wie Chlorphentermin als gemeinsames Merkmal halogensubstituierte Aromaten und Alkylamin-Seitenketten, eine zahlreichen Arzneimitteln eigene Grundstruktur. Nach neuesten Befunden[3] wird die durch Chlorphen-

termin ausgelöste Lipidosis nicht durch eine Hemmung des abbauenden Enzyms Phospholipase A ,sondern durch eine Änderung der Substrateigenschaften des Phospholipids verursacht. Offensichtlich werden die durchweg katamphiphilen Verbindungen durch elektrostatische und hydrophobe Anziehung an Phospholipide gebunden,deren Abbau bei ungestörter Biosynthese verlangsamt wird.
Seydel und Wassermann[4] konnten die Bildung von Phospholipid-Pharmakonkomplexen NMR-spektroskopisch nachweisen. Nach Zugabe von Lecithin zeigte sich eine erhebliche Verbreiterung der NMR-Signale von Chlorphentermin als Zeichen einer starken Wechselwirkung mit Lecithin. Das Spektrum von Phentermin,welches keine Lipidosis auslöst, wurde hingegen kaum verändert,wodurch die geringe Bindung dieses Pharmakons an Lecithin offenbar wird. Das Chloratom scheint somit für die Affinität des Chlorphentermins zu Phospholipiden verantwortlich zu sein.

Die aufgeführten Ergebnisse waren Ausgangspunkt für diese Arbeit. Da die bisher bekannten Arzneistoffe mit Lipidosis induzierender Wirkung meist kompliziert aufgespaltene und teilweise sich überlagernde NMR-Signale geben,sollte die Komplexierung von Pharmaka mit Phospholipiden an einfachen Modellsubstanzen untersucht werden. Als dem Chlorphentermin relativ ähnliche,katamphiphile Verbindung wurde Benzylamin wie folgt abgewandelt und NMR-spektroskopisch unter Zugabe steigender Mengen Lecithins vermessen.



1) Substitution des Aromaten mit hydrophilen und lipophilen Gruppen in ortho- , meta- und para-Stellung, sowie aromatische Disubstitution = R .

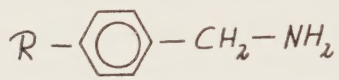
2) Veränderung der Seitenkette durch :
- Kettenverzweigung = R_1
- Veränderung des Abstandes zwischen Aromat und Stickstoff ; n = 0 , 2 , 3 , ...
- Einführung einer hydrophilen Estergruppierung zwischen Aromat und Seitenkette .

3) Mono- und Dialkylierung am Stickstoff = R_2 , R_3 .

Aus zahlreichen Meßdaten sollten quantitative Zusammenhänge zwischen verschiedenen Molekülteilen der Modellverbindungen und ihrer Wechselwirkung mit Phospholipiden bestimmt werden, um darauf nach Möglichkeit klären zu können, welche Strukturmerkmale von Arzneistoffen für die Auslösung einer Phospholipidosis verantwortlich sind .
Besonders aufschlußreiche Ergebnisse erwartete man von den Messungen nach 1) , da aus ihnen mögliche Korrelationen zwischen Substituentenparametern, wie Verteilungskoeffizient, induktivem und mesomerem Effekt und der Bindung an Lecithin ermittelt werden sollten .
Um dieses aktuelle Gebiet rasch überschaubar zu machen, wurden in einer kurzfristigen Zusammenarbeit die ringsubstituierten Benzylamine 1a - m im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und von R.Jörgens[5] NMR-spektroskopisch vermessen .

1. Synthesen der Modellverbindungen

1.1 p-substituierte Benzylamine 1a - m



Verbindung	Substituent R
1a	Nitro
b	Amino
c	Brom
d	Jod
e	Hydroxy
f	Äthoxy
g	Propoxy
h	Butoxy
i	Isopropyl
k	sek-Butyl
l	tert-Butyl
m	Cyclohexyl

Die Verbindungen 1a - d erhielt man durch salzsaure Verseifung nachfolgender N-Acetylbenzylamine .

N- Acetyl- 4- nitrobenzylamin

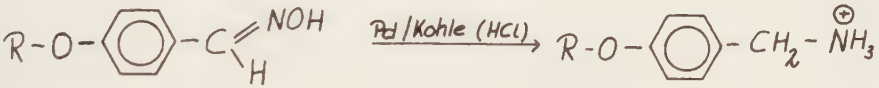
Durch Nitrierung von N-Acetylbenzylamin mit rauchender HNO_3 .

N-Acetyl-4-aminobenzylamin
Durch Hydrierung der vorhergehenden Verbindung an Raney-Nickel in Methanol .

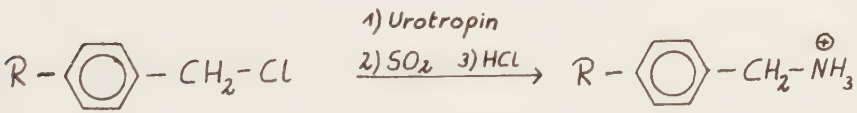
N-Acetyl-4-brombenzylamin
Aus N-Acetyl-4-aminobenzylamin mittels Sandmeyer-Synthese .

N-Acetyl-4-jodbenzylamin
Durch Jodierung von N-Acetylbenzylamin mit Jod und Jodsäure .

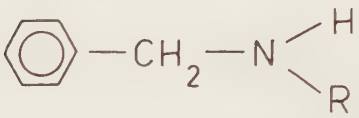
Verbindungen 1e - h
O-alkylierte Benzaldoxime wurden in salzsaurem Äthanol bei Normaldruck und Raumtemperatur an Palladium/Kohle hydriert .



4-Alkylbenzylamine; Verbindungen 1i - m erhielt man durch modifizierte Délépine-Synthese aus p-substituierten Benzylchloriden .

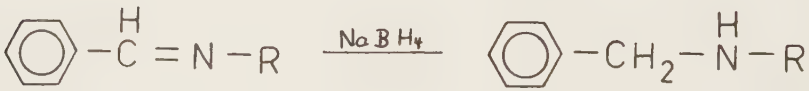


1.2 N-Alkylbenzylamine 2a - i

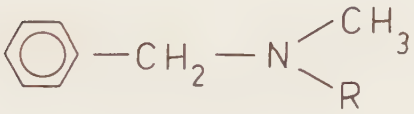


Verbindung	Substituent R
2a	H
b	Methyl
c	Äthyl
d	Propyl
e	n-Butyl
f	n-Pentyl
g	n-Hexyl
h	n-Heptyl
i	n-Octyl

Umsetzung von Benzaldehyd mit primären Aminen gab Schiffsche Basen, die mit Natriumborhydrid zu N-Alkylbenzylaminen reduziert wurden .

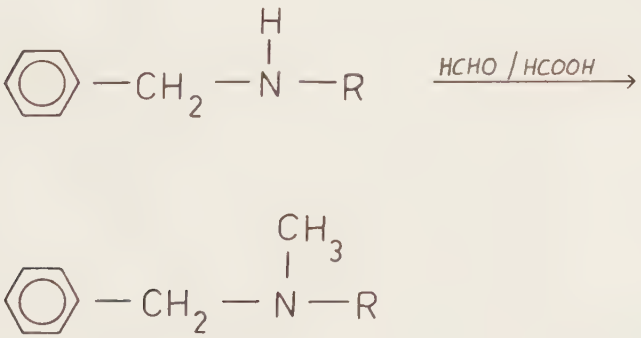


1.3 N-Methyl-N-alkylbenzylamine 3a - d

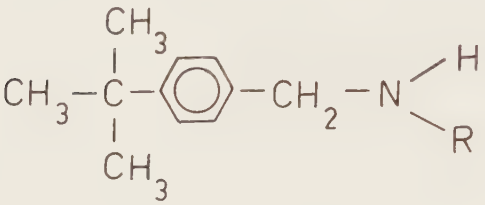


Verbindung	Substituent R
3a	n-Propyl
b	n-Butyl
c	n-Hexyl
d	n-Heptyl

Die sekundären Amine 2d , e , g , h wurden nach Leuckart-Wallach mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert .



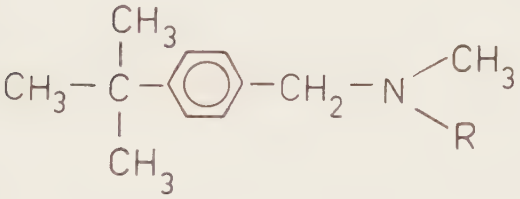
1.4 N-Alkyl-4-tert-butylbenzylamine 4a - q



Verbindung	Substituent R
4a	Methyl
b	Äthyl
c	n-Propyl
d	n-Butyl
e	n-Pentyl
f	n-Hexyl
g	n-Heptyl
h	n-Octyl
i	Isopropyl
k	Isobutyl
l	sek-Butyl
m	tert-Butyl
n	Cyclopropyl
o	Cyclopentyl
p	Cyclohexyl
q	Cycloheptyl

Zur Synthese der Verbindungen 4a - q wurden analog 1.2 aus 4-tert-Butylbenzaldehyd und primären Aminen erhaltene Schiffsche Basen mit Natriumborhydrid reduziert .

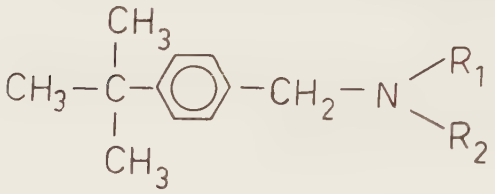
1.5 N-Methyl-N-alkyl-4-tert-butylbenzylamine 5a - p

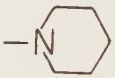
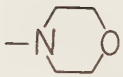
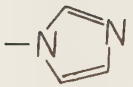


Verbindung	Substituent R
5a	Methyl
b	n-Propyl
c	n-Butyl
d	n-Pentyl
e	n-Hexyl
f	n-Heptyl
g	n-Octyl
h	Isopropyl
i	Isobutyl
k	sek-Butyl
l	tert-Butyl
m	Cyclopropyl
n	Cyclopentyl
o	Cyclohexyl
p	Cycloheptyl

ie Substanzen 5b - q wurden durch Methylierung der sekundären mine von 1.4 , 5a durch Dimethylierung von 4-tert-Butylbenzyl- min (11) erhalten.

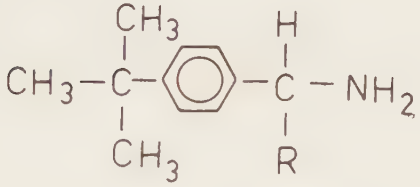
1.6 N,N-Dialkyl-4-tert-butylbenzylamin 6a - f



Verbindung	Substituenten R_1	R_2
6a	Äthyl	Äthyl
b	Isopropyl	Isopropyl
c	Isobutyl	Isobutyl
d		
e		
f		

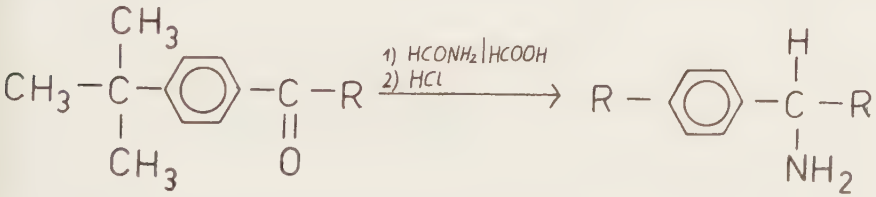
Diese Verbindungen wurden durch Alkylierung von 4-tert-Butylbenzylbromid mit dem jeweiligen sekundären Amin dargestellt .

1.7 α -substituierte 4-tert-Butylbenzylamine 7a - e



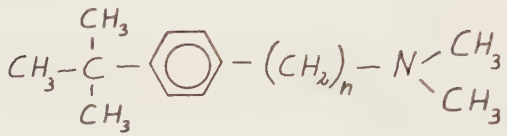
Verbindung	Substituent R
7a	Methyl
b	Äthyl
c	n-Propyl
d	n-Butyl
e	n-Pentyl

Durch Friedel-Crafts-Acylierung mit den entsprechenden Säurechloriden erhielt man 4-tert-Butylphenyl-alkylketone, die sich nach modifizierter Leuckart-Synthese zu den Aminen 7a - e umsetzen ließen .



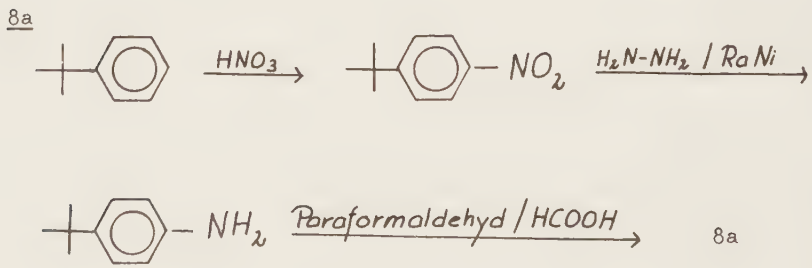
Eine alternativ zur Leuckart-Synthese mögliche, katalytische Hydrierung von Ketonoximen wurde nicht versucht, da man bei der Darstellung der Oxime Schwierigkeiten infolge sterischer Hinderung erwartete.

1.8 ω-(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylamine 8a - e



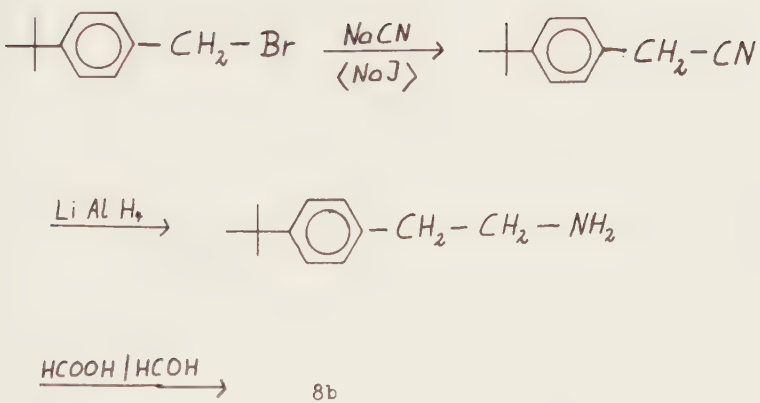
Verbindung	n
8a	0
b	2
c	3
d	4
e	5

Die Phenylalkylamine 8a - e wurden in Anlehnung an Literaturmethoden nach den unten angegebenen Formelschemata synthetisiert .



Die Verbindung 8a wurde nach einer allgemeinen Methode zur Darstellung dimethylierter Aniline[44] synthetisiert . Man erhielt eine geringe Ausbeute von 12% d.Th. , da die Methylierung von Anilinderivaten mit Paraformaldehyd und Ameisensäure neben Kernkondensationen offensichtlich nur als Nebenreaktion abläuft .

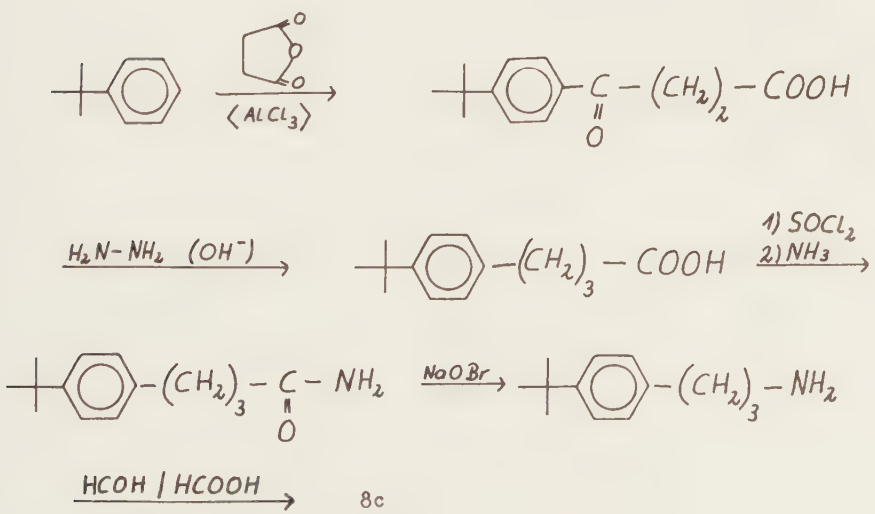
8b



8b

Die Darstellung des Nitrils mißlang in trockenem Aceton, ließ sich aber in 90% Äthanol mit befriedigender Ausbeute durchführen .

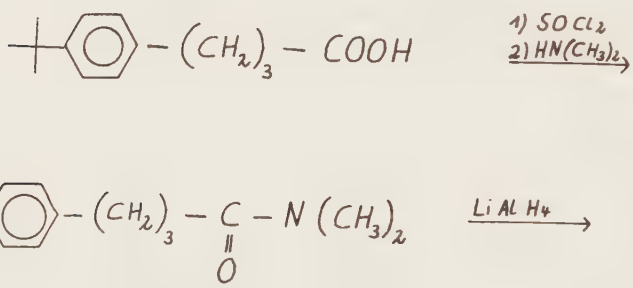
8c



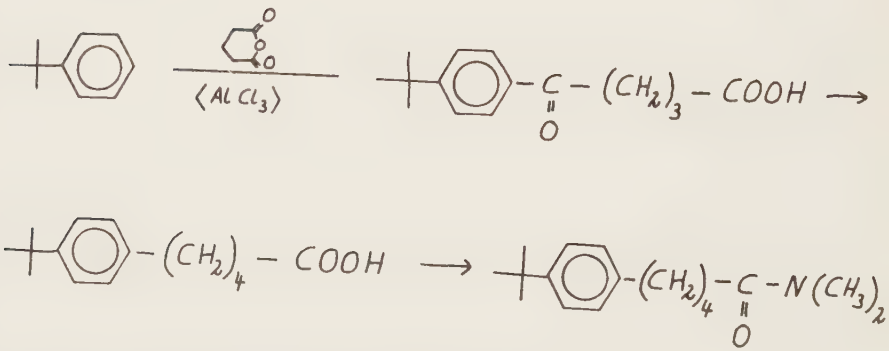
8c

Das zur Herstellung der 4'-tert-Butyl-3-benzoylpropionsäure als Lösungsmittel verwendete Nitrobenzol konnte nach beendeter Reaktion wegen zu starker Schaumbildung nicht durch Wasserdampfdestillation entfernt werden . Die Umsetzung zur nächsthöheren Ketosäure erfolgte daher in 1,2 Dichloräthan .

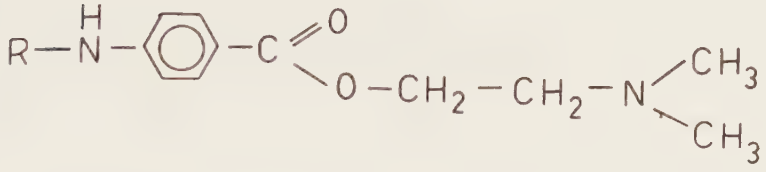
8d



8e



1.9 4-Aminobenzoesäure-β-dimethylaminoäthylester 9a - e

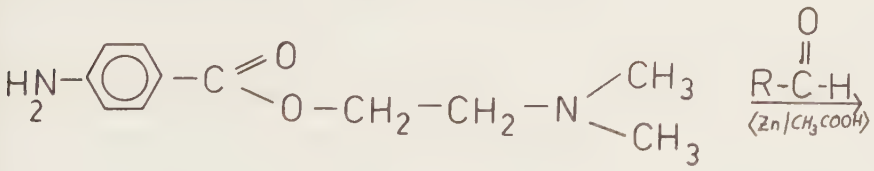


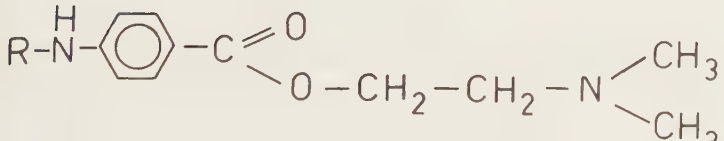
Verbindung	R
9a	H
b	Äthyl
c	n-Butyl
d	n-Hexyl
e	n-Octyl

Verbindung 9a erhielt man aus 4-Aminobenzoesäureäthylester durch Umesterung mit 2-Dimethylaminoäthanol .

9c wurde von Firma Synochem als Monohydrochlorid bezogen .

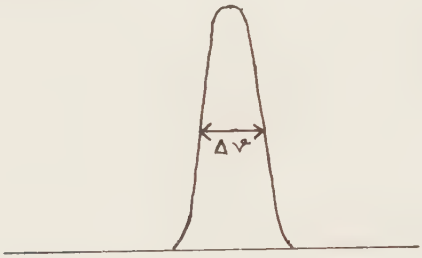
Die übrigen Substanzen wurden aus 9a durch reduktive Aminalkylierung mit den entsprechenden Aldehyden hergestellt .





2. Theorie der NMR-Bindungsmessungen

Wechselwirkungen von Pharmaka mit Makromolekülen lassen sich nach Jardetzky[6] NMR-spektroskopisch bestimmen . Dazu wird die transversale Relaxationszeit T_2 von Atomgruppen eines Pharmakons in Gegenwart steigender Konzentrationen an makromolekularer Verbindung gemessen, wobei T_2 umgekehrt proportional zur Halbwertsbreite des Resonanzsignals ist .



Es gilt die Beziehung $1/T_2 = \pi \cdot \Delta\nu$ (Gl.1)

Die in verdünnter Lösung weitgehend frei beweglichen Atomgruppen des Pharmakons weisen eine lange Relaxationszeit $(T_2)_{frei}$ auf . Gibt man in diese Lösung eine makromolekulare Verbindung, so wird die Rotationsfreiheit der Pharmakonmoleküle stark eingeschränkt und die Relaxationszeit $(T_2)_{gebunden}$ dadurch verkürzt . voraussetzung für diese Erscheinung ist eine spezifische Bindung des Pharmakons an das Makromolekül und nicht eine Viskositätserhöhung in der Lösung . Den Beweis dafür lieferte J.Cerbón[7] .
Das NMR-Spektrum von Procainhydrochlorid in 5% Lecithinlösung (Viskosität η r= 0.037) zeigt starke Bandenverbreiterung aller Atomgruppen, während die NMR-Signale derselben Verbindung in 10% Dextranlösung (η r= 0.100) völlig unbeeinflußt bleiben .
Zwischen Pharmakon und bindendem Makromolekül stellt sich infolge raschen Ligandenaustausches stets ein dynamisches Gleichgewicht ein; bei $(T_2)_{gebunden}$ handelt es sich also um einen Mittelwert der Relaxationszeiten aller in der Meßprobe befindlichen Pharmakonmoleküle .

3. Durchführung der Messungen und quantitative Auswertung

Bisherige Messungen zur Wechselwirkung katamphiphiler Pharmaka mit Lecithin, waren mit Arzneistoffen in wässriger Pufferlösung bei PH7 durchgeführt worden, wobei Lecithin mittels Ultraschall in der Meßprobe verteilt wurde. Für die vorgesehenen Meßreihen mußten Genauigkeit und Empfindlichkeit des Meßverfahrens verbessert werden . Vorversuche ergaben, daß Chlorphentermin nur in protonisierter Form, nicht aber als Base an Lecithin gebunden wird . Die nachfolgenden Versuche wurden daher in ungepufferter Lösung mit Hydrochloriden der Modellverbindungen vorgenommen . Als Lösungsmittel erwies sich eine Mischung aus 60% CD_3OD und 40% D_2O aus mehreren Gründen als vorteilhaft .

- Die meisten, oft sehr lipophilen Modellsubstanzen waren in ausreichend hohen Konzentrationen löslich .
- Lecithin konnte in methanolischer Lösung zur Meßprobe gegeben werden und ohne Ultrabeschallung verteilt werden .
- Die Assoziation von Lecithin zu mittelgroßen Molekülverbänden in diesem System sorgt für optimale Wechselwirkung mit dem Pharmakon .
- Die Methylenprotonen der Lecithinseitenketten erscheinen durch Assoziatbildung und dadurch bedingte Rotationsbehinderung des Makromoleküls nicht störend im NMR-Spektrum, sondern verschwinden völlig im Untergrundrauschen .

Am Beispiel des 4-tert-Butylbenzylammoniumchlorids 11 soll zunächst veranschaulicht werden, wie sich Wechselwirkungen zwischen Lecithin und Modellsubstanzen in wässrig methanolischer Lösung quantitativ auswerten lassen . In Abb.1 sind die $(1/T_2)_{beobachtet}$-Werte berechnet nach Gleichung 1 gegen die Lecithinkonzentrationen aufgetragen . Durch Zusatz steigender Mengen Lecithins werden alle Signale von 11 zunehmend verbreitert . Weiterhin ist zu erkennen, daß die Bindungsstärke in der Reihenfolge Methylen-, Aromaten- und tert-Butylprotonen abnimmt . Das NMR-Signal der Methylgruppe von CH_3OD , es dient zur Erkennung von Störungen während der Messung,zeigt keine Veränderung . Die Bandenverbreiterung der NMR-Signale von 11 kann somit

nicht durch unspezifische Effekte, wie Viskositätserhöhung oder Inhomogenität des Magnetfeldes, verursacht worden seien .
In Abhängigkeit von der Lecithinkonzentration erhält man Geraden, deren Steigung m als quantitatives Maß für die Bindung des jeweiligen Molekülteils an Lecithin und deren Ordinatenabschnitt b = $(1/T_2)_{frei}$ durch Regressionsrechnung ermittelt werden .
Die allgemeine Gleichung für die Geraden in Abb.1 lautet :

$$(1/T_2)_{beobachtet} = m \cdot c\ Lec + (1/T_2)_{frei}$$

Oder bei einer Lecithinkonzentration von 1g/l ;

$$m = (1/T_2)_{beobachtet} - (1/T_2)_{frei}$$

Als absolutes Maß für die Wechselwirkung kann in Ahnlehnung an eine Gleichung von Jardetzky und Wade-Jardetzky[8] die molare Bindungskonstante $(1/T_2)_{gebunden}$ berechnet werden .

$$(1/T_2)_{gebunden} \approx \frac{\left[(1/T_2)_{beobachtet} - (1/T_2)_{frei}\right] \cdot \left[P\right]}{\left[L\right]} \qquad \text{Gl.2}$$

$\left[P\right]$ = molare Konzentration an Pharmakon
$\left[L\right]$ = molare Lecithinkonzentration

Setzt man als Molekulargewicht für das verwendete Eilecithin den Wert 760 ein, wobei die Assoziation zu micellaren Strukturen nicht berücksichtigt ist, dann gilt :

$$(1/T_2)_{gebunden} \approx m \cdot 760 \cdot \left[P\right] \qquad \text{Gl.3}$$

Bei einer Pharmakonkonzentration von 0.0625 Mol/l erhält man z.B. für die Methylenprotonen von 11 (Steigung m = 1.792) ;

$$(1/T_2)_{gebunden} = 1.792 \cdot 760 \cdot 0.0625 = 85.12$$

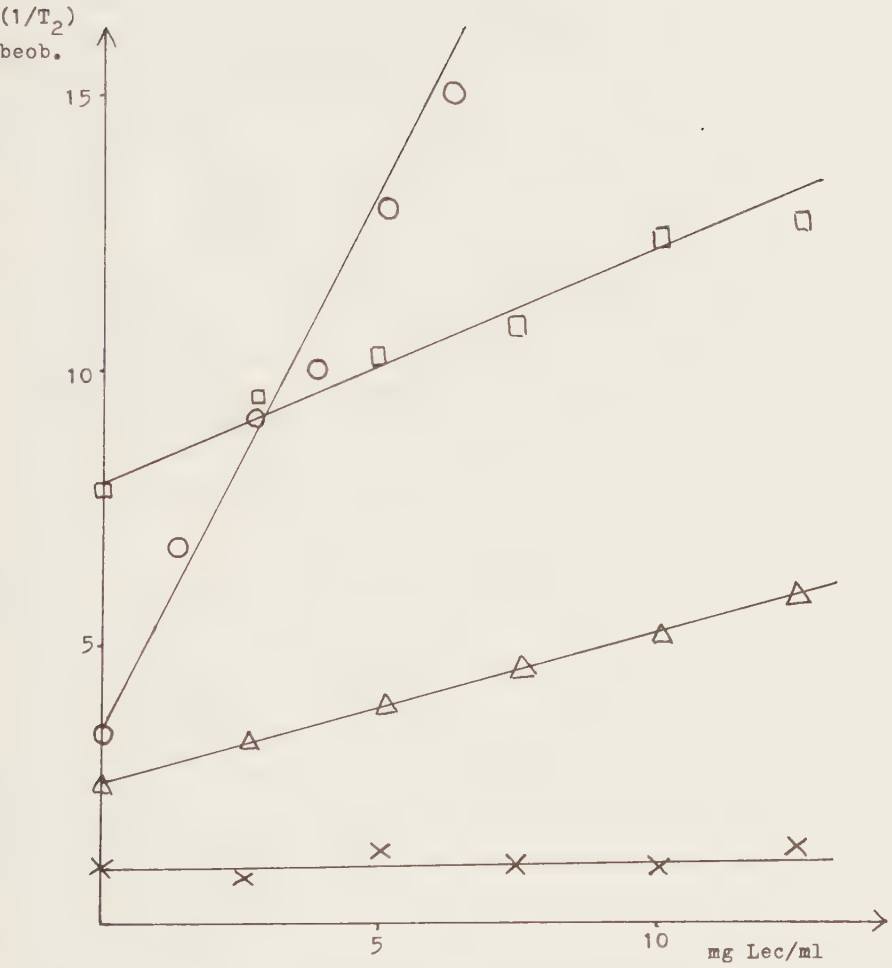
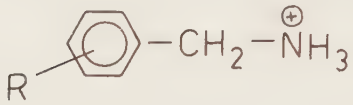


Abb.1 Halbwertsbreiten, in Einheiten der Relaxationszeit $(1/T_2)_{beobachtet}$, der NMR-Signale von 1l in Abhängigkeit von der Lecithinkonzentration . (Sweep width 50)

-O-o- Methylengruppe, —□-□— Aromat, —△—△- tert-Butylgruppe
-X-x- Monodeuteromethanol (CH_3OD)

4. Meßergebnisse

4.1 Ringsubstituierte Benzylammoniumchloride



Nach Gl.3 wurden die Bindungskonstanten für Methylen- und Aromatenprotonen der Verbindungen 1a - l , sowie weiterer 12 ringsubstituierter Benzylammoniumchloride* bestimmt, wobei die Konzentration an Modellverbindung jeweils 0.25 mmol/ml betrug . Die Logarithmen der Bindungskonstanten $\log (1/T_2)_{gebunden}$ sind in den Abb.2 und 3 gegen die π -Werte von Hansch[9] — als Maß der Lipophilie des jeweiligen Substituenten — aufgetragen .
Die Regressionsrechnung nach der Formel :

$$\log (1/T_2)_{gebunden} = m \cdot \pi + b$$

Liefert für die Meßpunkte von Abb.2 und 3 folgende Werte ;

		Methylenprotonen	Aromatenprotonen
Steigung	m	0.522	0.456
Ordinatenabschnitt	b	1.669	1.329
Zahl der Werte	n	24	22
Korrelationskoeffizient	r	0.980	0.974

* Die in den Abb.1 und 2 nicht nummerierten Hydrochloride wurden aus Benzylaminbasen der Firmen Merck und Aldrich erhalten .

Trotz unterschiedlicher Substitution erhält man eine gute Korrelation der Bindungswerte sowohl von Methylen- als auch von Aromatenprotonen mit den π-Werten der Substituenten, die von Hansch aus Verteilungskoeffizienten substituierter Phenoxyessigsäurederivate bestimmt wurden .
Die Lecithinbindung ringsubstituierter Benzylamine als Modellverbindungen katamphiphiler Pharmaka nimmt somit stetig mit der Lipophilie des Substituenten zu . Dagegen war keine Korrelation mit induktiven σ^* (Hammet) oder sterischen Parametern Es (Taft) zu beobachten .

Wie bereits einleitend erwähnt wurden die in diesem Kapitel beschriebenen NMR-Messungen der ringsubstituierten Benzylammoniumchloride 1a - m zusammen mit R.Jörgens am Pharmazeutischen Institut in Kiel durchgeführt . Alle weiterhin aufgeführten Daten resultieren allein aus eigenen NMR-Messungen am Pharmazeutischen Institut in Bonn .

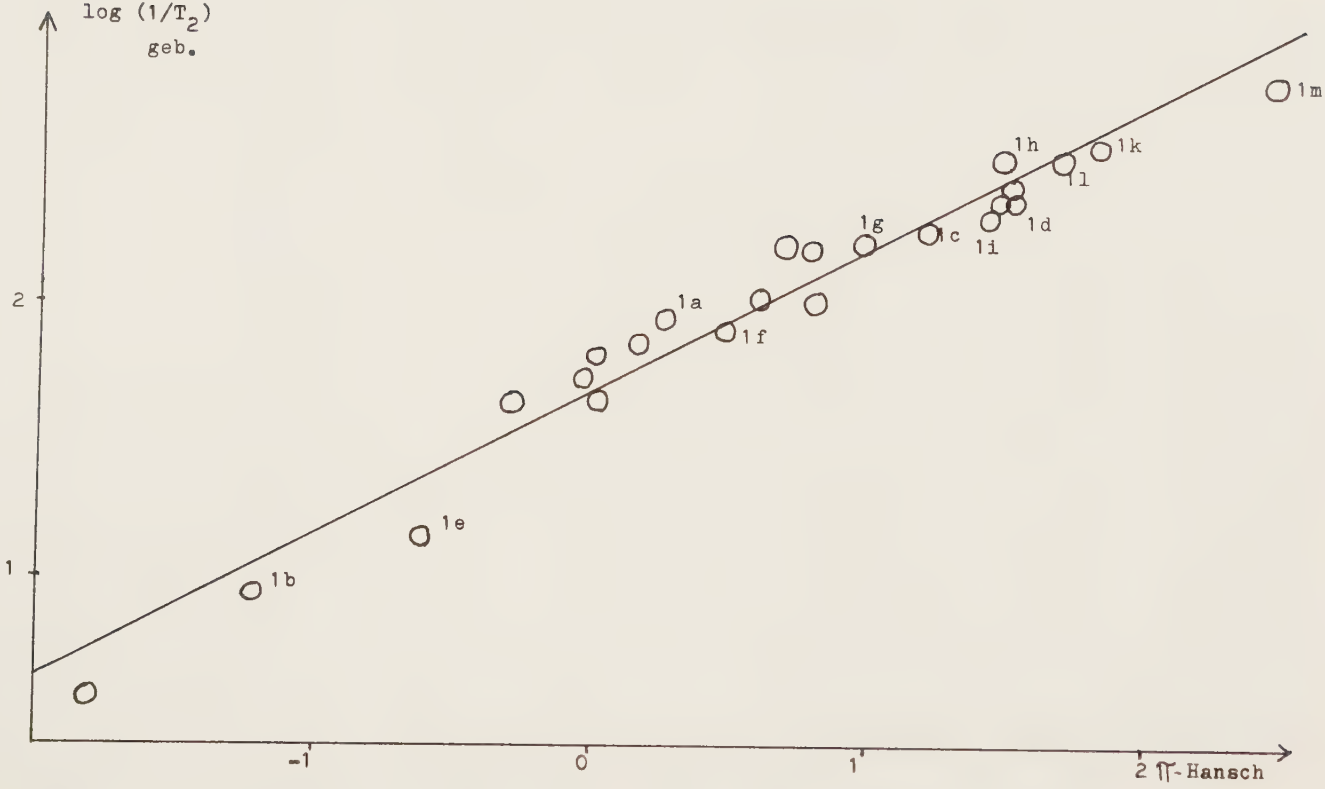


Abb.2 Bindungskonstanten der Methylengruppen ringsubstituierter Benzylammoniumchloride in Abhängigkeit der Substituentenkonstanten π-(Hansch)

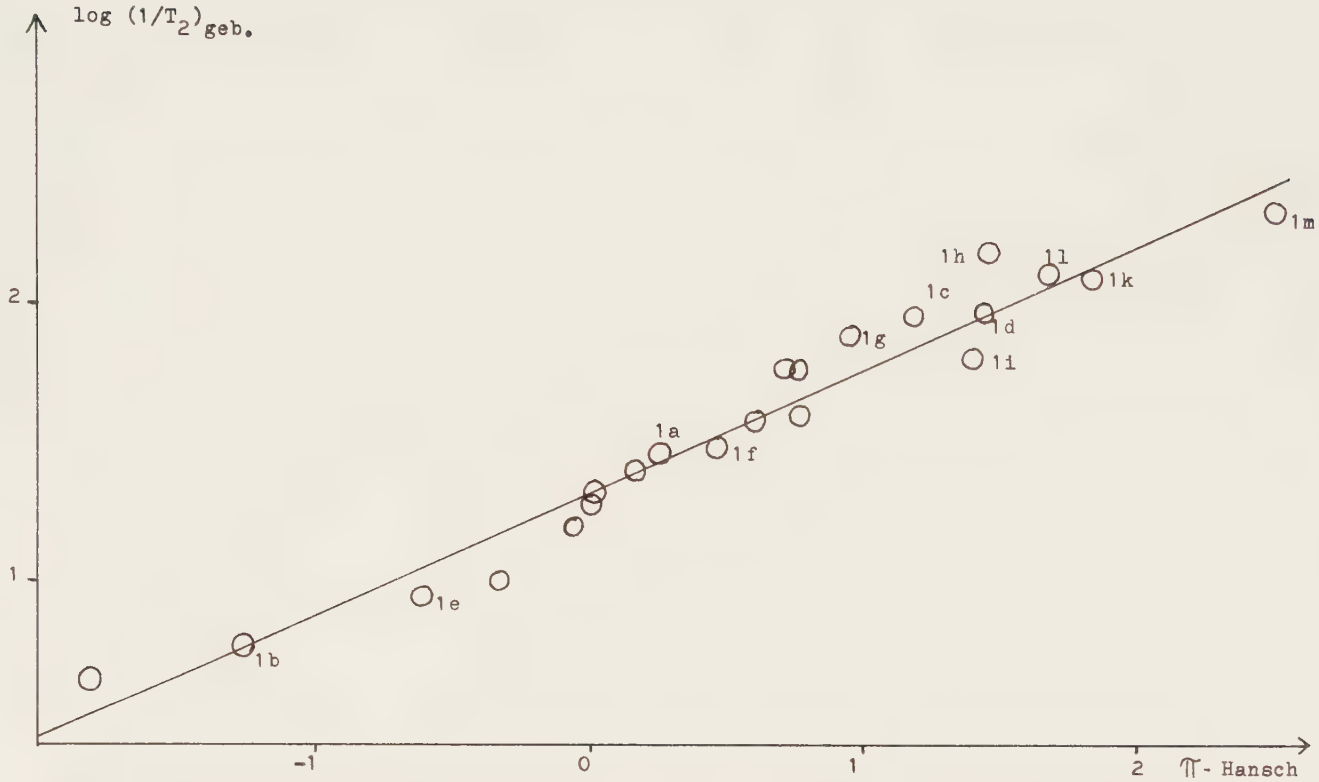


Abb.3 Bindungskonstanten der Aromatenprotonen ringsubstituierter Benzylammoniumchloride in Abhängigkeit von π-(Hansch)

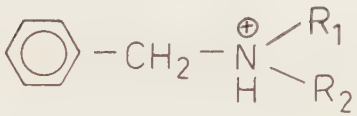
4.2 N-Alkyl-benzylammoniumchloride

Im vorausgehenden Kapitel wurde gezeigt, daß die Wechselwirkung zwischen Lecithin und Benzylammoniumderivaten mit steigender Lipophilie der Ringsubstitution zunimmt . Eine weitere Versuchsreihe sollte den Einfluß von Substituenten am Stickstoff klären . Dazu wurden die Bandenbreiten der NMR-Signale des unsubstituierten Benzylamins, sowie weiterer 8 mono- und 4 dialkylierter Derivate als Funktion der Lecithinkonzentration bestimmt .
In den Tab.1 und 2 sind die Logarithmen der Bindungskonstanten von Methylen- und N-Methylprotonen den π (Hansch) -Werten gegenübergestellt und in Abb.4 gegeneinander aufgetragen .
Die Bindungskonstanten der Methylenprotonen nehmen laut Regressionsrechnung mit wachsender Lipophilie der N-Substituenten linear ab, die der N-Methylgruppen hingegen linear zu .

		Methylenprotonen	N-Methylprotonen
Steigung	m	-0.118	0.098
Ordinatenabschnitt	b	1.482	0.872
Zahl der Werte	n	13	5
Korrelationskoeffizient	r	0.973	0.907

Die Aromatenprotonen wurden zwar ebenfalls vermessen, ließen sich aber wegen zu schwacher Bandenverbreiterungen - bedingt durch die geringe Lipophilie der Verbindungen - nicht auswerten .

abelle 1. Methylenprotonen

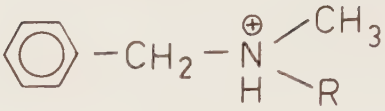


onzentration an Modellverbindung 1/8 mmol/ml
nzahl der Lecithinkonzentrationen n = 6

erbindung	R_1	R_2	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	π
2a	H	H	0.337	3.14	0.997	1.505	0
b	H	Methyl	0.305	3.08	0.998	1.462	0.5
c	H	Äthyl	0.218	3.85	0.987	1.361	1
d	H	n-Propyl	0.197	3.91	0.970	1.271	1.5
e	H	n-Butyl	0.191	3.96	0.991	1.295	2
f	H	n-Pentyl	0.163	4.06	0.996	1.190	2.5
g	H	n-Hexyl	0.137	4.60	0.982	1.114	3
h	H	n-Heptyl	0.139	4.66	0.976	1.121	3.5
i	H	n-Octyl	0.105	4.58	0.990	0.999	4
3a	Methyl	n-Propyl	0.198	13.9	0.969	1.274	2
b	Methyl	n-Butyl	0.142	4.38	0.996	1.129	2.5
c	Methyl	n-Hexyl	0.138	4.35	0.991	1.119	3.5
d	Methyl	n-Heptyl	0.102	4.41	0.981	0.985	4

Tabelle 2 .

N-Methylprotonen



Verbindung	Substituent R	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	
2b	H	0.101	2.44	0.873	0.980	0.5
3a	n-Propyl	0.106	3.02	0.943	1.004	2
b	n-Butyl	0.118	2.75	0.965	1.050	2.5
c	n-Hexyl	0.197	2.74	0.995	1.271	3.5
d	n-Heptyl	0.203	3.09	0.982	1.286	4

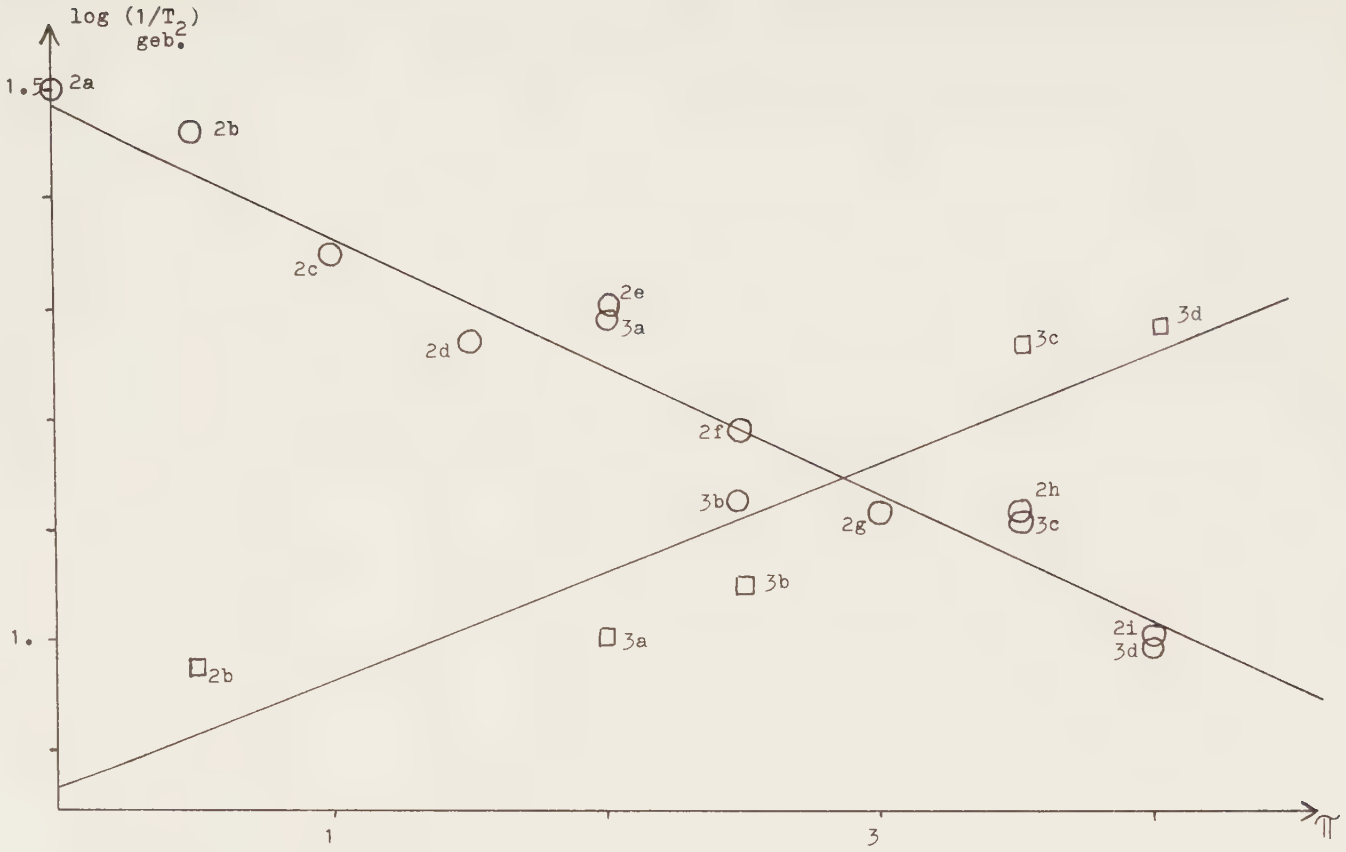


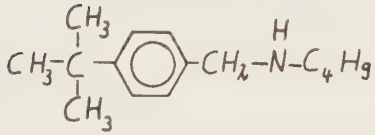
Abb.4 —○—○— Methylenprotonen (Tab.1); —□—□— N-Methylprotonen (Tab.2)

4.3 N-Alkyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride

Die in Kap.4.2 aufgeführten Daten über die Interaktion N-substituierter Benzylammoniumchloride mit Lecithin mußten an weiteren Verbindungen dieser Art überprüft und vervollständigt werden . Da auch die Bindungsverhältnisse im Aromatenbereich geklärt werden sollten, wurden die folgenden Messungen aus zwei Gründen mit N-alkylierten 4-tert-Butylbenzylammoniumverbindungen ausgeführt . Durch Einführung des lipophilen Ringsubstituenten wurden stärkere Wechselwirkungen mit Lecithin und damit besser auswertbare Signale für die Aromaten erwartet . Neben der hohen Lipophilie bietet die tert-Butylgruppe weiterhin den Vorteil, daß ihre neun Protonen im NMR-Spektrum als Singulett ein zusätzlich verwertbares Signal am Aromaten geben .

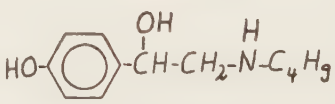
Die N-Substituenten sollten in lipophilen und sterischen Eigenschaften einen möglichst großen Bereich umfassen, und zumindest teilweise Bezug zu therapeutisch verwendeten Arzneistoffen aufweisen . Aus der Vielfalt möglicher Beispiele sind nachfolgend Modellsubstanzen einigen katamphiphilen Pharmaka mit entsprechender oder ähnlicher Substitution am Stickstoff gegenübergestellt .

Modellverbindung

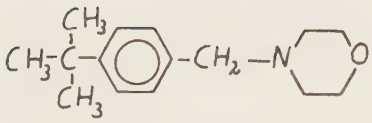


4d

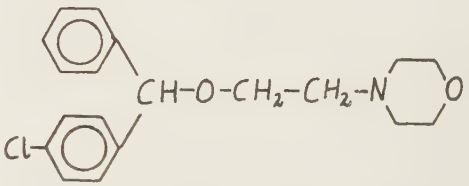
Pharmakon®



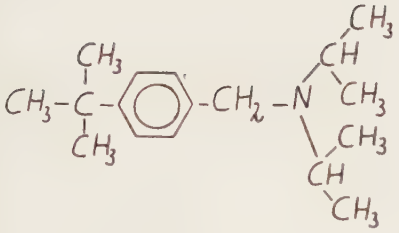
Vasculat (β-Sympathomimetikum)



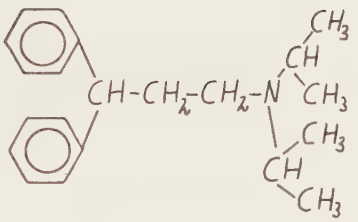
6e



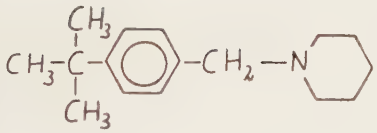
Olympax (Ataracticum)



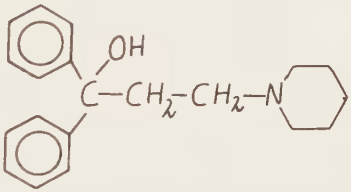
6b



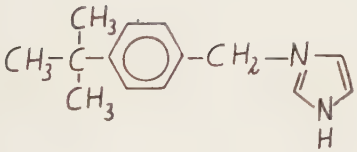
Isopromin (Spasmolyticum)



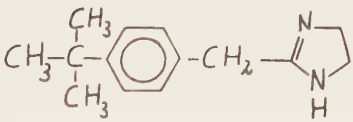
6d



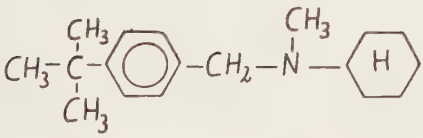
Artane (Antiparkinsonmittel)



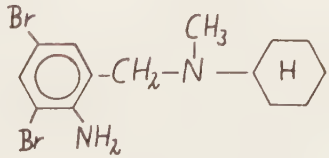
6f



Otriven (α-Sympathomimetikum)



5e



Bisolvon (Expektorans)

Abb.5 zeigt die Bindungskonstanten für Methylenprotonen aller 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride in Abhängigkeit von π-(Hansch) ihrer Stickstoffsubstituenten . Wie bei den am Ring unsubstituierten N-Alkylbenzylaminen in 4.2 nimmt die Beweglichkeit der Methylenprotonen mit steigender Lipophilie der N-Substitution zu . Eine direkte Beziehung zwischen π und log $(1/T_2)_{gebunden}$ ist jedoch nur bedingt gegeben, wobei die Streuung der Meßpunkte um die Regressionsgerade im Bereich höherer Lipophilie besonders stark ausgeprägt ist . Die Regressionsanalyse liefert die folgenden Werte .

m	-0.083
b	1.885
n	37
r	0.875

Bessere lineare Beziehungen mit höheren Korrelationskoeffizienten werden erhalten, wenn man die Bindungswerte für die Methylenprotonen gesondert in drei Gruppen 3A, B , C gegen π-(Hansch) korreliert .

3A ; Primäre und sekundäre 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride, Tab.3 , Abb.6

m	-0.114
b	1.929
n	17
r	0.979

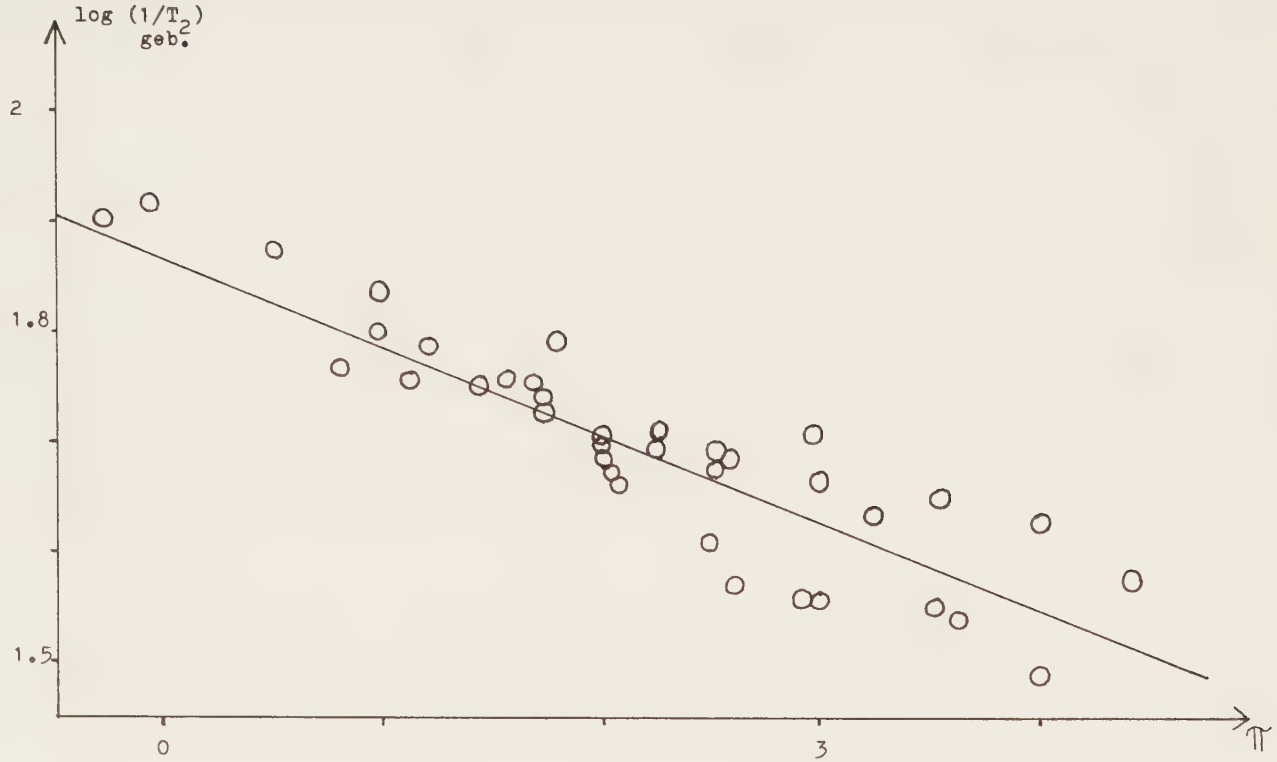
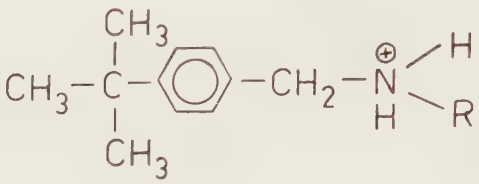


Abb.5 Methylenprotonen von 4-tert-Butylbenzylammoniumderivaten Tab.3 , 4 , 5

Tab.3 Methylenprotonen der Gruppe 3A



Konzentration an Modellsubstanz 1/16 mmol/ml
Anzahl der Lecithinkonzentrationen n = 6

Verbindung	Substituent R	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	
11	H	1.792	4.00	0.992	1.930	0
4a	Methyl	1.598	4.42	0.997	1.890	0.5
b	Äthyl	1.362	4.99	0.981	1.811	1
c	n-Propyl	1.175	4.23	0.992	1.747	1.5
d	n-Butyl	1.029	4.95	0.974	1.689	2
e	n-Pentyl	0.875	5.18	0.960	1.619	2.5
f	n-Hexyl	0.748	4.81	0.986	1.551	3
g	n-Heptyl	0.761	4.74	0.976	1.558	3.5
h	n-Octyl	0.661	4.99	0.970	1.497	4
i	Isopropyl	1.304	4.01	0.999	1.792	1.3
k	Isobutyl	1.138	4.91	0.981	1.733	1.8
l	sek-Butyl	1.163	5.44	0.998	1.742	1.8
m	tert-Butyl	1.209	5.94	0.997	1.759	1.6
n	Cyclopropyl	1.309	3.27	0.999	1.749	1.23
o	Cyclopentyl	0.974	4.19	0.997	1.665	2.05
p	Cyclohexyl	1.058	4.58	0.998	1.701	2.46
q	Cycloheptyl	0.768	4.50	0.987	1.562	2.87

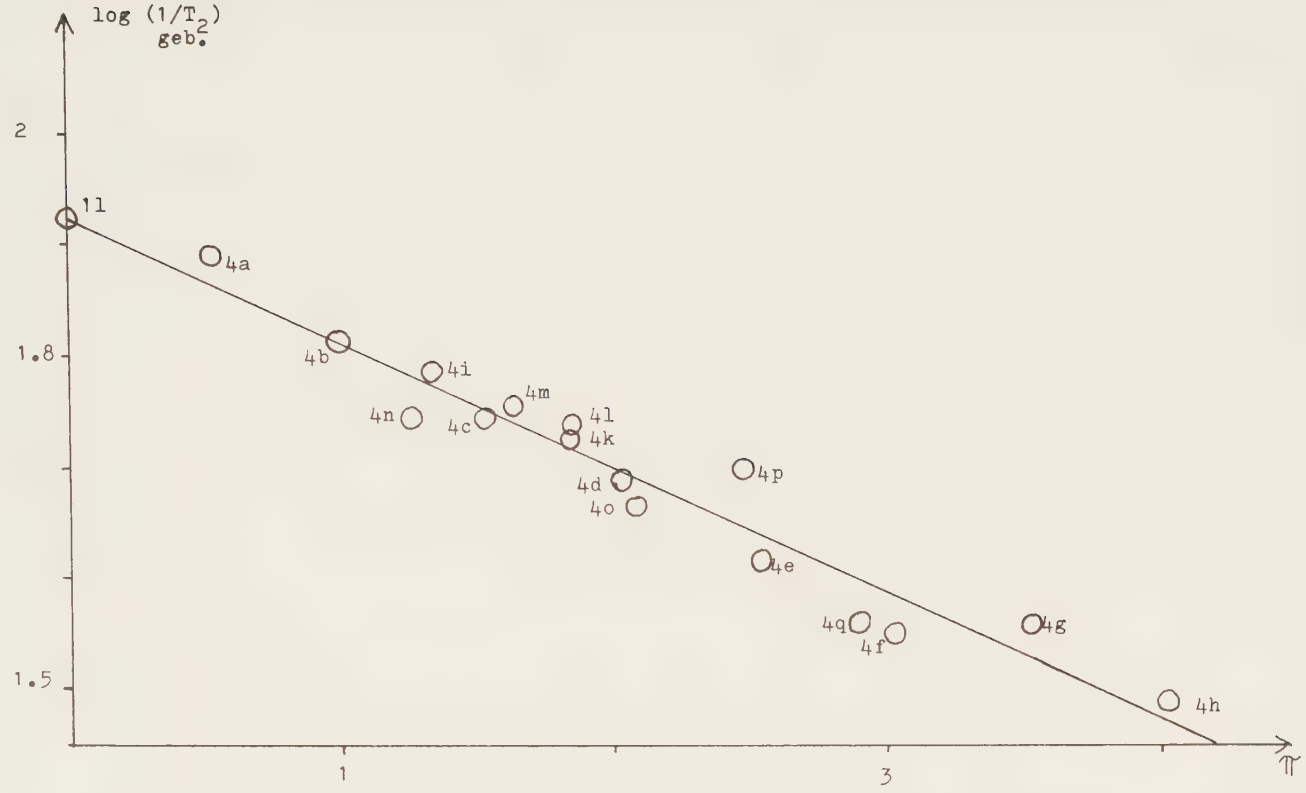
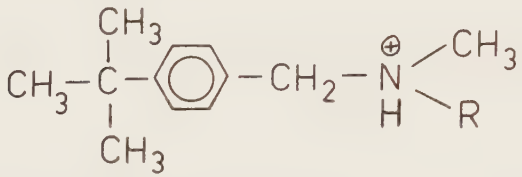


Abb.6 Methylenprotonen sekundärer 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride von Tab.3

3B N-Methyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride , Tab.4 , Abb.7

m	-0.064
b	1.874
n	14
r	0.886

Tab.4 Methylenprotonen von 3B



Anzahl der Lecithinkonzentrationen = n

Verb.	Substituent R	m	b	r	n	log (1/T_2) geb.	π
5a	Methyl	1.497	3.31	0.991	6	1.852	1
b	n-Propyl	1.080	4.96	0.995	6	1.710	2
c	n-Butyl	1.000	7.18	0.978	5	1.677	2.5
d	n-Pentyl	0.996	5.19	0.999	6	1.675	3
e	n-Hexyl	0.959	4.93	0.989	6	1.659	3.5
f	n-Heptyl	0.930	5.21	0.986	6	1.645	4.0
g	n-Octyl	0.837	5.22	0.993	6	1.600	4.5
h	Isopropyl	1.392	10.8	0.990	5	1.820	1.8
i	Isobutyl	1.072	4.74	0.978	5	1.707	2.3
k	sek-Butyl	1.047	7.03	0.985	6	1.697	2.3
l	tert-Butyl*	-	-	-		-	2.1
m	Cyclopropyl	1.202	4.00	0.993	6	1.757	1.73
n	Cyclopentyl	1.042	13.2	0.968	6	1.695	2.55
o	Cyclohexyl	1.120	7.44	0.995	6	1.726	2.96
p	Cycloheptyl	0.907	5.14	0.991	6	1.634	3.27

* Signal war wegen zu großer Grundbreite nicht auswertbar .

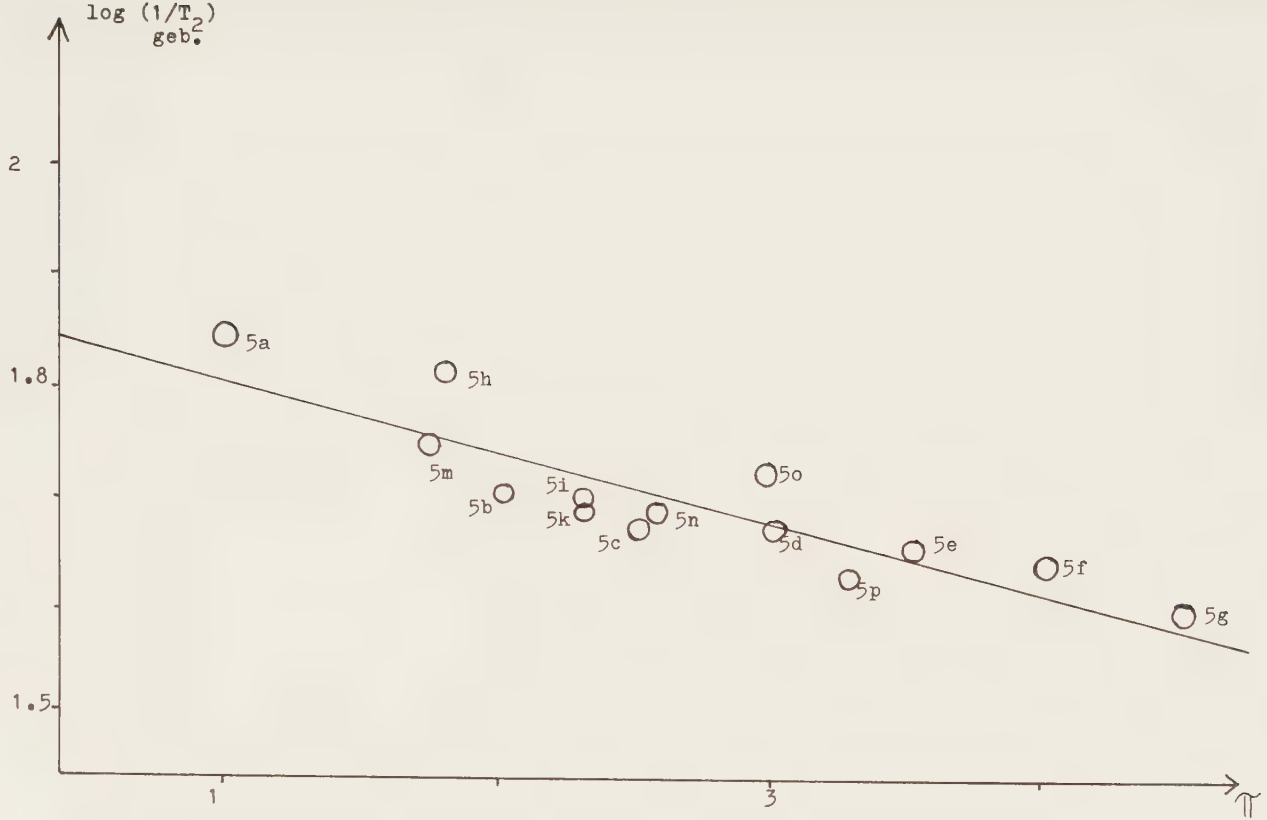
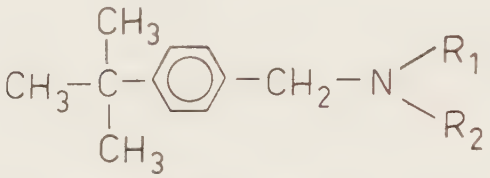


Abb.7 Methylenprotonen der N-Methyl-N-alkyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride von Tab.4

3C Restliche, tertiäre 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride
Tab.5 , Abb.8

m	-0.096
b	1.858
n	6
r	0.976

Tab.5 Methylenprotonen von 3C



Anzahl der Lecithinkonzentrationen n = 6

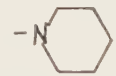
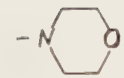
Verb.	Substituent R_1	R_2	m	b	r	log $(1/T_2)$geb.	Π
6a	Äthyl	Äthyl	1.008	4.03	0.991	1.680	2
b	i-Prop.	i-Prop.	0.770	4.38	0.993	1.563	2.6
c	i-But.	i-But.	0.743	5.19	0.994	1.548	3.6
d			0.939	4.58	0.998	1.649	2.05
e			1.239	4.56	0.944	1.760	0.85
f			1.726	4.99	0.994	1.914	-0.36

Abb.8 Methylenprotonen N,N-dialkylierter 4-tert-Butylbenzylammoniumverbindungen von Tab.5

Die Abnahme der Methylenbindungskonstanten in dieser Verbindungsreihe wird offenbar nicht nur von der Lipophilie der N-Substitution, sondern auch von anderen, vermutlich sterischen, Parametern beeinflußt . Die fallende Tendenz der Bandenverbreiterungen ist am stärksten bei den sekundären Aminen der Gruppe A ausgeprägt, weniger deutlich bei den tertiären Verbindungen in C und am schwächsten in der Gruppe B .

Wie bei den Substanzen in 4.2 verbreitern sich auf Lecithinzusatz die Banden der N-Methylsignale zusehends mit der Lipophilie des Zweitsubstituenten . (Abb.9 , Tab.6)

m	0.148
b	1.047
n	15
r	0.963

Weitere Parameter haben hier, im Gegensatz zu den Methylengruppen, keinen Einfluß . Dadurch wird offenbar, daß für Lecithinwechselwirkungen am kationischen Teil des Moleküls Struktureigenschaften, wie Kettenverzweigung oder Ringschluß der N-Substituenten, praktisch keine Bedeutung haben .

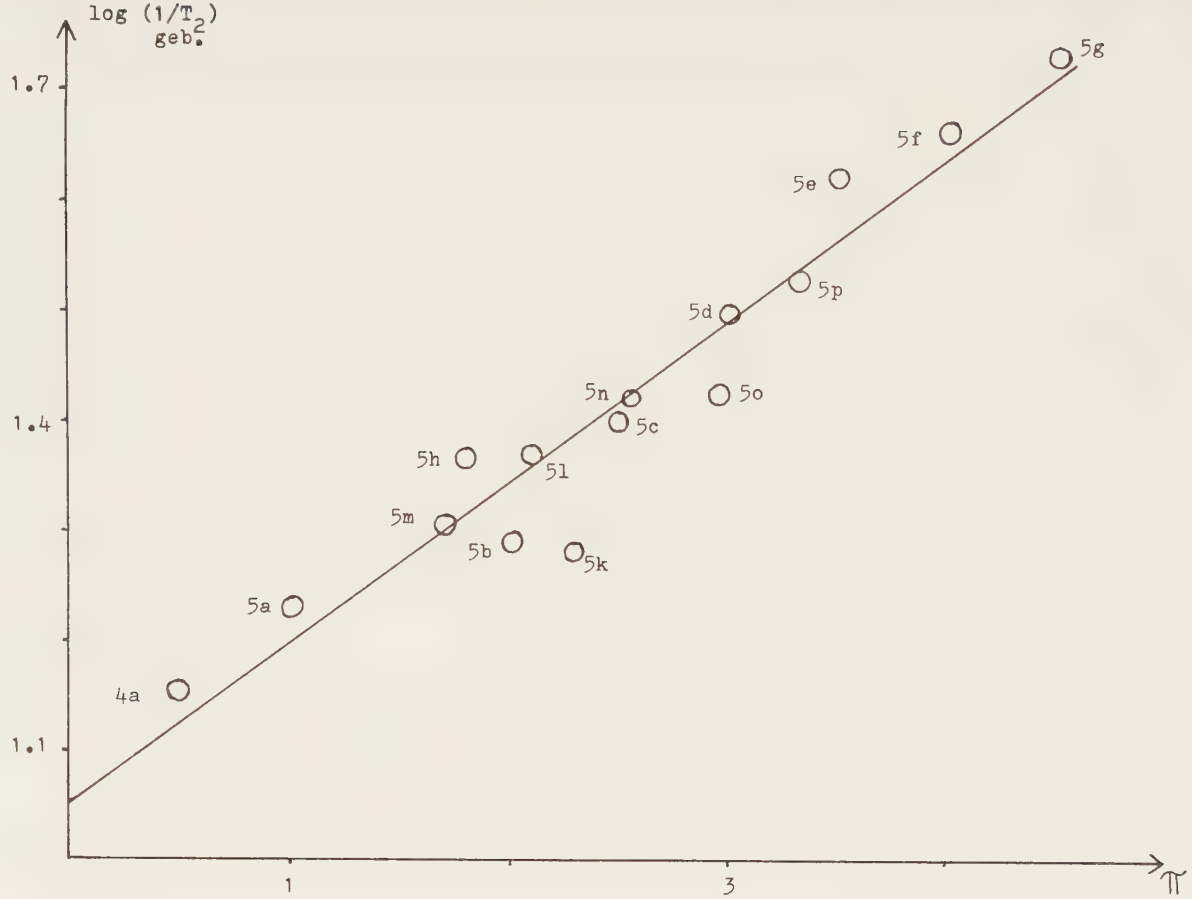
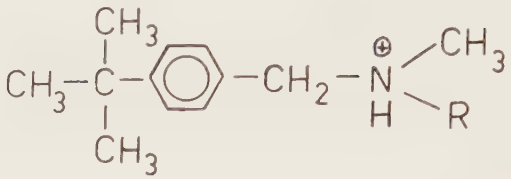


Abb.9 N-Methylprotonen von N-Methyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloriden der Tab.6

Tab.6 N-Methylprotonen

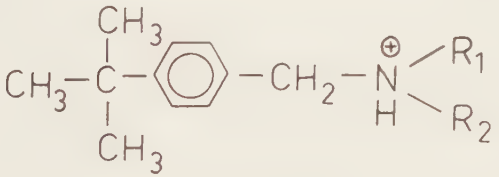


Verb.	Substituent R	m	b	r	n	log $(1/T_2)_{geb.}$	π
4a	H	0.297	2.39	0.988	6	1.149	0.5
1) 5a	Methyl	0.450	2.35	0.987	6	1.230	1
2)		0.265	2.83	0.968	6		
b	n-Propyl	0.410	3.48	0.953	5	1.290	2
c	n-Butyl	0.528	3.78	0.983	6	1.400	2.5
d	n-Pentyl	0.660	4.00	0.980	6	1.496	3
e	n-Hexyl	0.878	3.92	0.974	6	1.620	3.5
f	n-Heptyl	0.956	4.26	0.978	6	1.657	4
g	n-Octyl	1.130	4.46	0.973	6	1.730	4.5
h	Isopropyl	0.488	3.00	0.976	5	1.365	1.8
i	Isobutyl *	-	-	-	-	-	2.3
k	sek-Butyl	0.400	3.17	0.970	6	1.278	2.3
l	tert-Butyl	0.496	3.50	0.949	5	1.372	2.1
m	Cyclopropyl	0.427	3.28	0.960	6	1.307	1.73
n	Cyclopentyl	0.553	2.97	0.986	6	1.419	2.55
o	Cyclohexyl	0.560	3.63	0.995	6	1.424	2.96
1) p	Cycloheptyl	0.617	3.11	0.988	5	1.533	3.27
2)		0.888	3.08	0.999	6		

* Die N-Methylprotonen von 5i konnten nicht ausgewertet werden, da sie mit einer Seitenbande des CH_3OD-Signals zusammenfielen .

Kompliziertere Bindungsverhältnisse als bei allen bisher beschriebenen Atomgruppen liegen - soweit sie untersucht wurden - im Aromatenbereich der 4-tert-Butylbenzylamine vor . Die graphische Darstellung ihrer Bindungskonstanten (Abb.10) gegen π (Hansch) zeigt, daß die Lecithinwechselwirkung bei den Aromaten der tertiären Amine 5a - g bis zu einem $\pi \approx 2.8$ deutlich abnimmt und darauf bei höherer Lipophilie stark ansteigt . Ein weniger eindeutiges Bild geben das 4-tert-Butylbenzylammoniumchlorid und die sekundären Amine 4a - h . Auch hier sinkt die Interaktion zunächst etwas ab, ändert sich kaum bei π-Werten zwischen 1 und 2.5 , um dann ebenfalls wieder deutlich zuzunehmen .
Ähnlich wie die Aromaten verhalten sich die tert-Butylgruppen bei insgesamt etwa gleicher Lecithinbindung (Abb.11) .
Die Bindungskonstanten für Aromaten - und tert-Butylprotonen sind in Tab.7 zusammengefaßt .

Tab.7 Aromaten- und (tert-Butylprotonen)



Anzahl der Lecithinkonzentrationen n = 6

Verb.	R_1	R_2	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	π
11	H	H	0.370	8.22	0.992	1.245	0
			(0.269	2.54	0.999	1.106)	
4a	H	Methyl	0.301	8.74	0.996	1.155	0.5
			(0.266	2.31	0.968	1.102)	
b	H	Äthyl	0.256	7.83	0.968	1.085	1
			(0.217	3.11	0.934	1.013)	
c	H	n-Propyl	0.265	7.01	0.982	1.099	1.5
			(0.203	2.36	0.988	0.984)	

Fortsetzung der Tab.7

4d	H	n-Butyl	0.277	7.44	0.990	1.119	2
			(0.227	2.86	0.905	1.033)	
e	H	n-Pentyl	0.261	7.24	0.920	1.090	2.5
			(0.233	2.91	0.963	1.044)	
f	H	n-Hexyl	0.291	7.66	0.999	1.141	3
			(0.338	2.92	0.989	1.206)	
g	H	n-Heptyl	0.509	7.05	0.992	1.383	3.5
			(0.425	3.21	0.986	1.306)	
h	H	n-Octyl	0.487	7.32	0.996	1.364	4
			(0.450	3.09	0.983	1.409)	
5a	Methyl	Methyl	0.270	10.4	0.984	1.108	1
			(0.320	2.27	0.994	1.182)	
b	Methyl	n-Propyl	0.241	9.94	0.992	1.059	2
			(0.230	2.81	0.996	1.038)	
c	Methyl	n-Butyl	0.159	9.49	0.981	0.878	2.5
			(0.159	2.72	0.974	0.878)	
d	Methyl	n-Pentyl	0.176	9.67	0.982	0.922	3
			(0.190	2.85	0.964	0.955)	
e	Methyl	n-Hexyl	0.259	9.43	0.994	1.089	3.5
			(0.315	2.63	0.958	1.175)	
f	Methyl	n-Heptyl	0.358	8.85	0.999	1.231	4
			(0.343	2.86	0.971	1.212)	
g	Methyl	n-Octyl	0.379	8.09	0.990	1.255	4.5

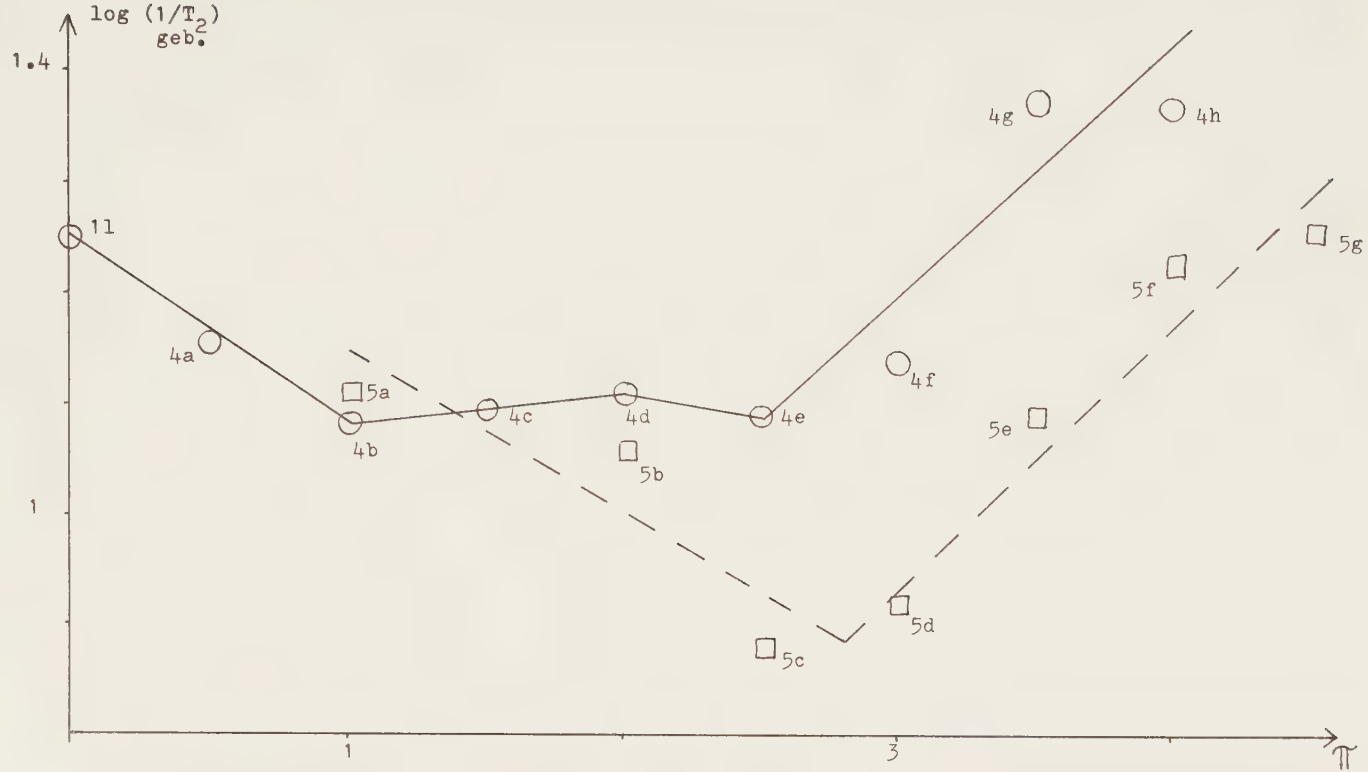


Abb.10 Aromatenprotonen-O-O-sekundärer und-□-□-tertiärer 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride Tab7

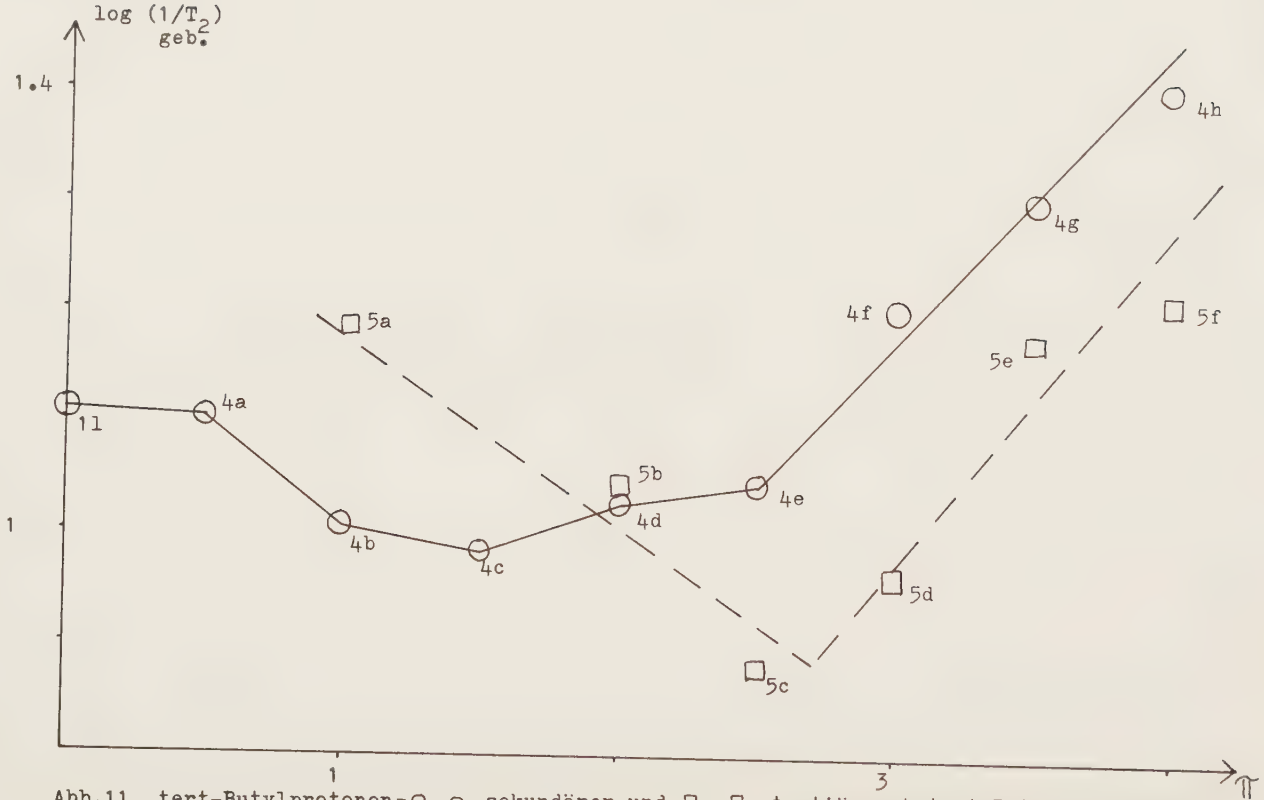


Abb.11 tert-Butylprotonen-○-○-sekundärer und-□-□-tertiärer 4-tert-Butylbenzylammonium-chloride von Tab.7

Schwieriger als bei den ringsubstituierten Benzylaminen von 4.1 sind die Beziehungen zwischen Struktur und Wechselwirkung bei den N-substituierten Verbindungen der Kapitel 4.2 und 4.3 zu deuten . Bei diesen Modellsubstanzen treten innerhalb eines Moleküls unterschiedliche, teils - wie bei den Methylen- und N-Methylgruppen - gegensätzliche Bindungstendenzen auf . Es muß vermutet werden, daß mit steigender Lipophilie der N-Substitution zusätzlich verstärkte hydrophobe Wechselwirkungen am kationischen Stickstoff stattfinden . Im folgenden soll versucht werden, das zunächst unübersichtlich scheinende Verhalten der einzelnen Atomgruppen mit der Gesamtbindung dieser Modellsubstanzen in Einklang zu bringen .

Abb.12 zeigt (unter Weglassung der Meßpunkte) noch einmal die Regressionsgeraden der Bindungswerte für Methylen- und N-Methylprotonen aller stickstoffsubstituierten Benzylamine in Abhängigkeit vom π (Hansch) ihrer N-Substitution (Abbildungen 4 , 5 , 9) . Die fallenden Geraden der $-CH_2$-Gruppen und die steigenden Linien für $N-CH_3$ Protonen schneiden sich bei π -Werten von 2.8 bzw. 3.2 . Die Bereiche der schwächeren Wechselwirkung, d.h. die Geraden unterhalb der Schnittpunkte, sind nur angedeutet . Von π =0 bis zu den Treffpunkten der Geraden haben jeweils die Methylengruppen höhere Bindungskonstanten als die N-Methylgruppen, darauf überwiegt zusehends die Lecithinbindung am Stickstoff . Die ebenfalls eingezeichneten Geraden für Aromaten- und tert-Butylprotonen der tertiären Amine 5a - g (Abb.10 und 11) zeigen Wendepunkte, die in der Gegend der Geradenschnittpunkte zwischen Methylen- und N-Methylgruppen liegen .

Aus dem oben gesagten kann gefolgert werden, daß Benzylamine die geringste Wechselwirkung mit Lecithin geben, wenn ihre Stickstoffsubstituenten π (Hansch)-Werte aufweisen, die im schraffierten Bereich von Abb.12 liegen ($\pi \approx 3$) . Von den in diesem Kapitel besprochenen Verbindungen würde demnach das N-Methyl-N-cyclohexylbenzylammoniumchlorid 5o mit $\pi = 2.96$ am wenigsten an Lecithin gebunden . Die Wechselwirkung des N-Methyl-N-octylderivates 5g (π = 4.5) mit Lecithin läge zwischen derjenigen von Verbindung 5o und der N-unsubstituierten Modellverbindung 11 .

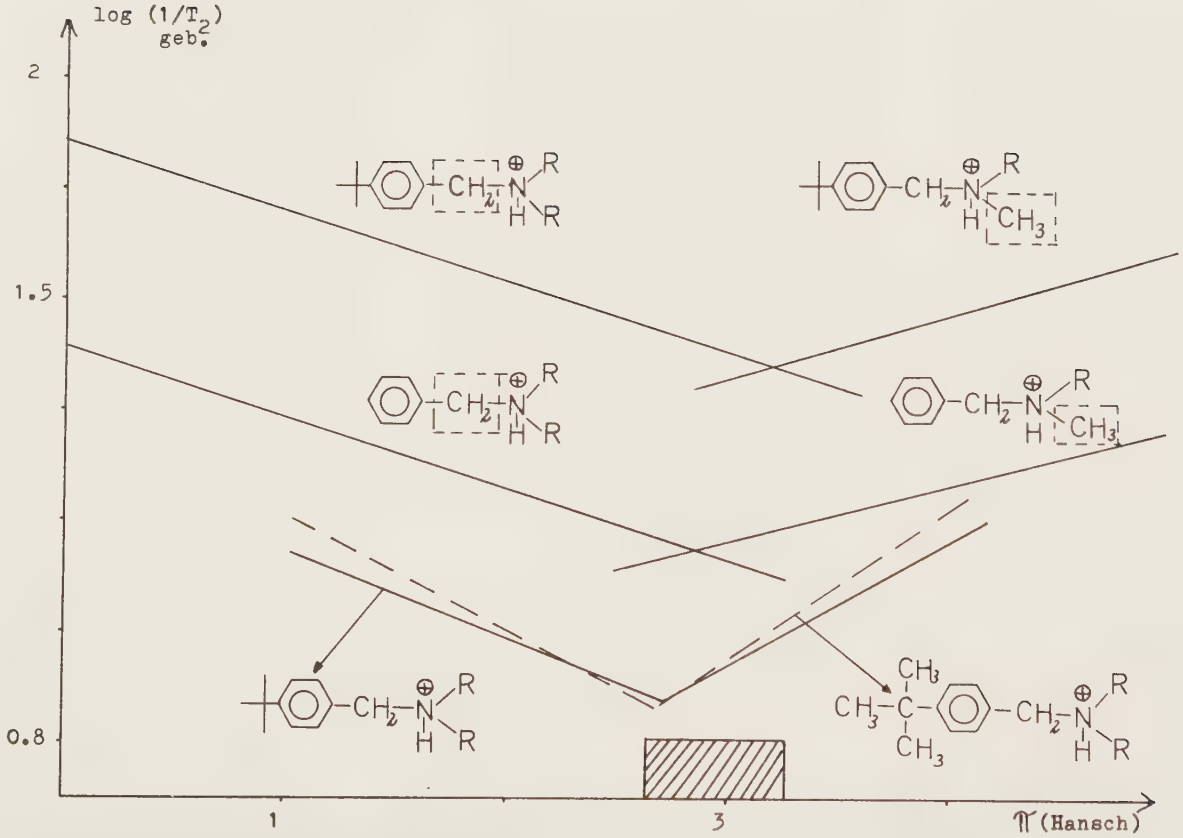


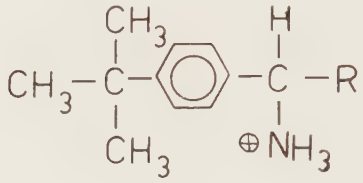
Abb.12 Erläuterungen im Text (S.49)

4.4 α-substituierte 4-tert-Butylbenzylammoniumchloride

Die Auswirkung einer Verzweigung in der Seitenkette auf das Verhalten gegenüber Lecithin wurde anhand α-alkylierter 4-tert-Butylbenzylammoniumderivate untersucht . Wie aus den Bindungskonstanten der Aromaten- und tert-Butylprotonen ersichtlich, nimmt die Wechselwirkung vom 4-tert-Butylbenzylamin 1l bis zur α-Pentylverbindung 7e linear mit der Kettenlänge der Verzweigung ab . (Tab.8,Abb.13)
Die Quadrupletts der Methinprotonen, welche einen Vergleich mit den Methylenprotonen der Verbindungen in 4.3 erlauben würden, lassen sich wegen zu geringer Intensität ihrer NMR-Signale nicht verwerten . Auffällig ist die schwächere Bindung der tert-Butylgruppen gegenüber den Aromaten ; die negativen Steigungen beider Molekülgruppen stimmen recht gut überein . Die Regressionsrechnung liefert die folgenden Werte .

	Aromatenprotonen	tert-Butylprotonen
m	-0.169	-0.186
b	1.423	1.362
n	6	6
r	0.975	0.980

Tab.8 Aromaten- und (tert-Butylprotonen)



Konzentration an Modellverbindung 1/8 mmol/ml
Zahl der Lecithinkonzentrationen n = 5

Verb.	Substituent R	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	
11	H	0.266	8.43	0.967	1.402	0
		(0.221	2.97	0.993	1.322)	
7a	Methyl	0.214	7.74	0.989	1.308	0.5
		(0.210	3.08	0.941	1.299)	
b	Äthyl	0.212	13.1	0.949	1.304	1
		(0.172	2.96	0.962	1.213)	
c	n-Propyl	0.170	13.4	0.906	1.208	1.5
		(0.120	3.46	0.906	1.056)	
d	n-Butyl	0.126	12.6	0.997	1.078	2
		(0.110	3.04	0.996	1.019)	
e	n-Pentyl	0.098	12.1	0.986	0.968	2.5
		(0.078	3.24	0.983	0.869)	

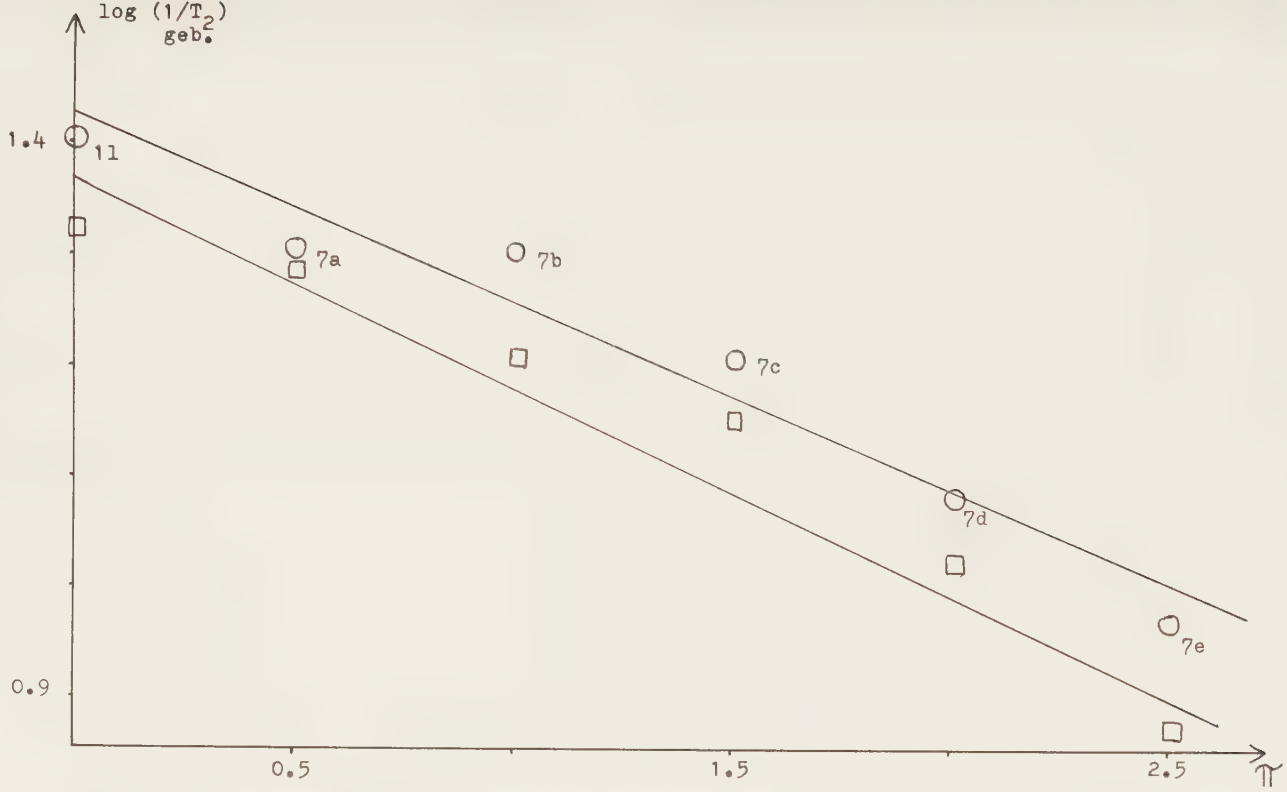


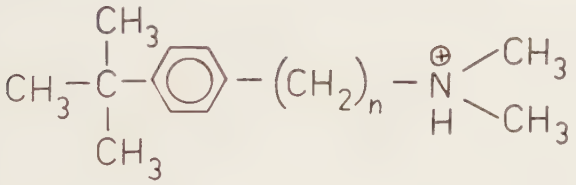
Abb.13 -○-○-Aromaten- und-□-□-tert-Butylprotonen der α -Alkyl-4-tert-butylbenzyl-ammoniumchloride von Tab.8

4.5 ω-(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylammoniumchlorid

Bisher waren die Untersuchungen über Wechselwirkungen von Modellverbindungen mit Lecithin in dieser Arbeit nur an Derivaten des Benzylamins ausgeführt worden . Für eine weitere Meßreihe wurden, ausgehend vom N,N-Dimethyl-4-tert-butylanilin 8a, sechs Substanzen mit jeweils um ein Kohlenstoffatom verlängerter Seitenkette zwischen Aromat und dimethyliertem Stickstoff dargestellt . Methylierung und somit gut auswertbare NMR-Signale am Stickstoff waren notwendig, da die Befunde bei den N-substituierten Verbindungen in 4.3 gezeigt hatten, daß die Lecithinbindung in einzelnen Molekülabschnitten sehr unterschiedlich sein kann .

Die Meßergebnisse, in Tab.9 und Abb.14 dargestellt, machen folgendes deutlich . Die Affinität zum Lecithin läßt innerhalb der Moleküle in der Reihenfolge Aromat, tert-Butylgruppe und N-Methylgruppen nach . Die Bindungstendenz ist bei allen vermessenen Molekülteilen im wesentlichen gleich . In der Verbindungsreihe wird das Benzylammoniumderivat 5a sichtlich am schwächsten gebunden . Keine Seitenkette, wie beim Anilinderivat 8a, sowie Ketten mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen bei 8b bis d sorgen für optimale Wechselwirkung . Weitere Kettenverlängerung über vier C-Atome hinaus,wie bei der Verbindung 8e, bewirkt offensichtlich eine allmählich nachlassende Interaktion mit Lecithin .

Tab.9 Aromaten- ; (tert-Butyl-) und [N-Methylprotonen]



Konzentration an Modellverbindung 1/8 mmol/ml
Anzahl der Lecithinkonzentrationen n = 18

Verbindung	n	m	b	r	log $(1/T_2)_{geb.}$	Π
8a	o	0.411	5.43	0.993	1.592	0
		(0.271	3.06	0.983	1.411)	
		[0.225	3.44	0.999	1.330]	
5a	1	0.219	8.40	0.997	1.319	0.5
		(0.193	2.84	0.998	1.264)	
		[0.125	2.81	0.997	1.073]	
8b	2	0.386	15.6	0.986	1.565	1
		(0.278	2.98	0.982	1.421)	
		[0.181	3.07	0.937	1.234]	
8c	3	0.474	18.1	0.978	1.654	1.5
		(0.291	3.00	0.985	1.442)	
		[0.160	2.95	0.996	1.183]	
8d	4	0.462	19.5	0.982	1.642	2
		(0.349	2.72	0.989	1.522)	
		[0.200	2.87	0.974	1.279]	
8e	5	0.402	20.8	0.997	1.582	2.5
		(0.287	2.74	0.991	1.436)	
		[0.193	2.63	0.992	1.263]	

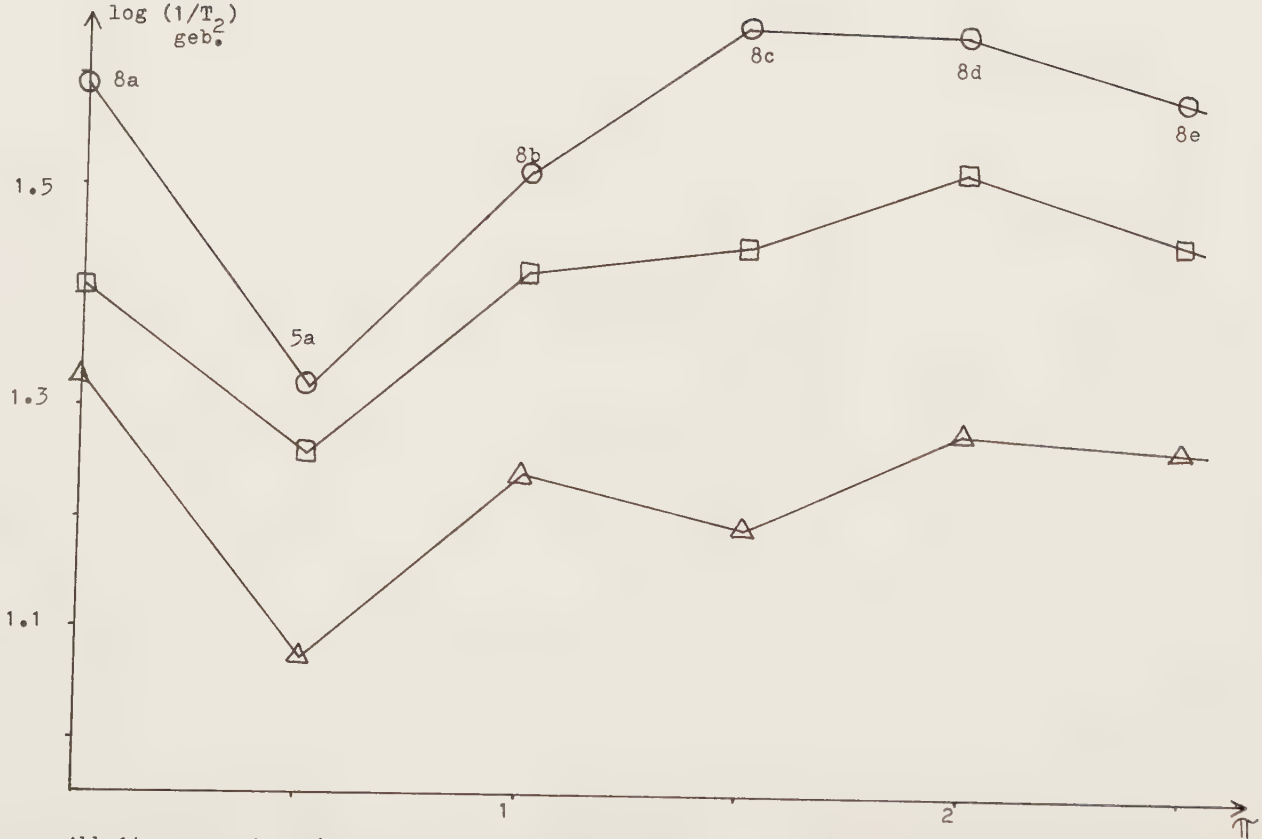
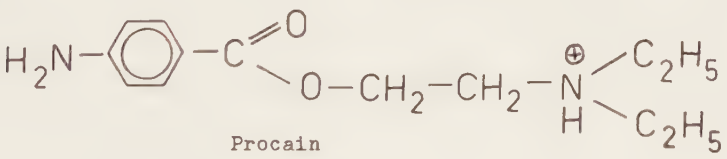


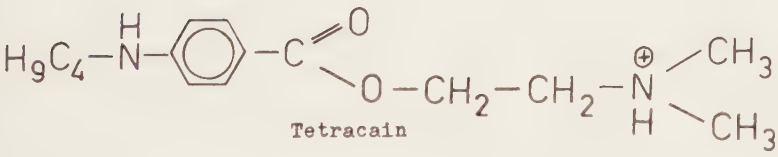
Abb.14 -○-○- Aromaten ;-□-□- tert-Butylgruppen ;-△-△- N-Methylgruppen der Modellverbindungen von Tab.9

4.6 4-Aminobenzoesäure-β-dimethylaminoäthylester

Nach den vorstehend beschriebenen Modellverbindungen wurden Wechselwirkungen mit Lecithin an einem katamphiphilen Arzneimittel und einigen seiner Derivate untersucht . Da Verbindungen mit einer hydrophilen Brücke zwischen Aromat und N-Alkylseitenkette vermessen werden sollten, boten sich die Ester der Tetracain-Reihe an .
Quantitative Untersuchungen in dieser Pharmakongruppe waren aufgrund bereits veröffentlichter Ergebnisse von besonderem Interesse . Nach NMR-Bindungsmessungen von Hauser[10] werden Lokalanästhetika dieses Typs nur an Phospholipide mit zusätzlicher negativer Ladung (Phosphatidylserin), nicht aber an zwitterionisches Lecithin gebunden . Cerbón[7] bestätigt, daß keine Wechselwirkung zwischen Procain und Lecithin stattfindet, beschreibt aber eine ausgeprägte Bindung des lipophileren Tetracains .



Procain



Tetracain

Um die widersprüchlichen Ergebnisse der Autoren zu überprüfen, wurde zunächst in Anlehnung an die Versuche von Cerbón das NMR-Spektrum von 0.0625 mmol Tetracainhydrochlorid in einer Mischung von 300 µl Deuteromethanol und 200 µl D_2O aufgenommen (Abb.15) .
Abb.16 zeigt das entsprechende Spektrum mit zusätzlich 5% g/V Lecithin im selben Lösungsmittelgemisch . Aus den Spektren ist ersichtlich, daß alle Signale, die des Lösungsmittels ausgenommen, durch Zusatz von Lecithin stark verbreitert werden, wodurch eine spezifische Bindung des Tetracains nachgewiesen ist . Eine Aussage darüber, in

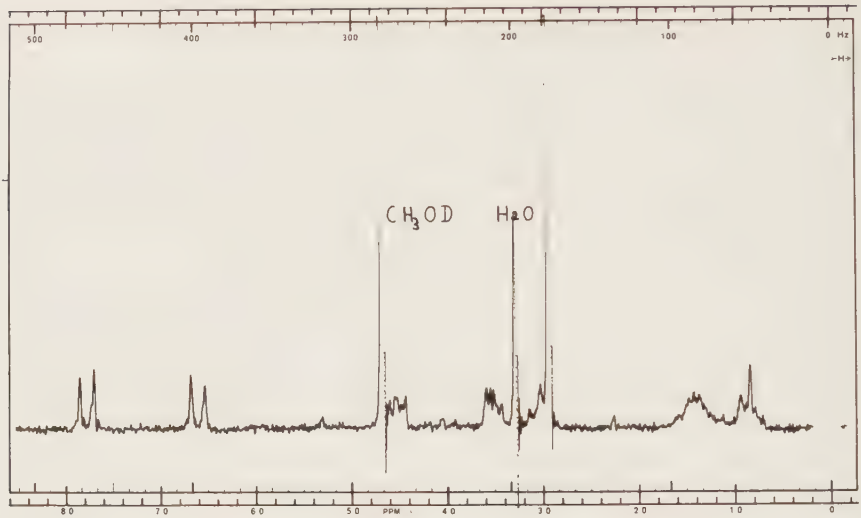


Abb.15 60 MHz NMR-Spektrum von Tetracainhydrochlorid ohne Lecithin (Sweep width 500)

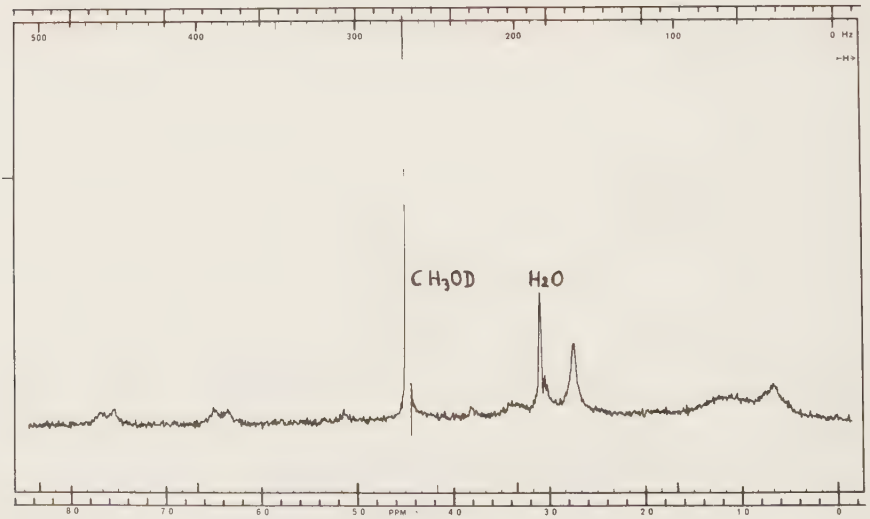
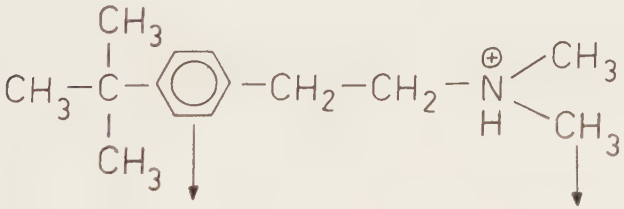


Abb.16 60 MHz NMR-Spektrum von Tetracainhydrochlorid mit 5 % g/V Lecithin

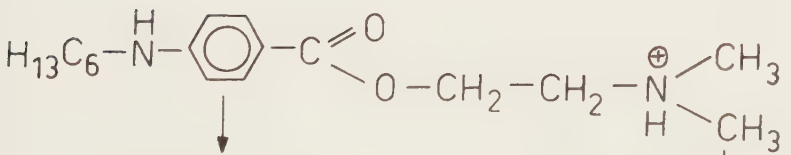
welchem Maße die einzelnen Molekülgruppen gebunden werden ist nicht möglich . Die Resultate der quantitativen Bestimmung von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Lokalanästhetika und Lecithin sind in Tab.10 und Abb.17 aufgeführt .
Im Vergleich mit den ringsubstituierten Benzylaminen von 4.1 besteht keine lineare Beziehung zwischen π (Hansch) und den Bindungskonstanten der Lokalanästhetika . Die Lecithinwechselwirkung steigt zwar auch hier mit wachsender Lipophilie der Ringsubstitution zunächst an, ist bei π-Werten von 2 bis 3 optimal, nimmt aber dann langsam wieder ab .

Diese Versuchsreihe liefert einen weiteren wichtigen Befund . Die Interaktion zwischen katamphiphilen Pharmaka und Lecithin läßt sich beträchtlich verringern, wenn man Aromat und Seitenkette durch eine hydrophile Funktion verknüpft . Anhand von zwei Verbindungen läßt sich dieses deutlich machen .



8b

$\log (1/T_2)_{geb.}$ 1.565 $\log (1/T_2)_{geb.}$ 1.234

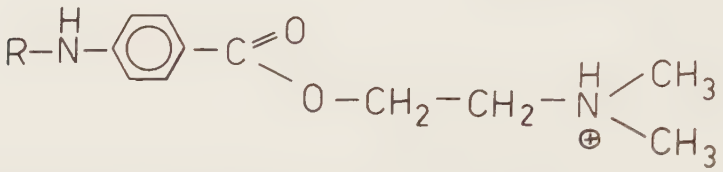


8d

$\log (1/T_2)_{geb.}$ 1.157 $\log (1/T_2)_{geb.}$ 0.933

Bei sonst etwa gleicher Lipophilie besitzt Verbindung 9d gegenüber 8b zusätzlich die Estergruppe . Die Bindungskonstanten sowohl der Aromaten- als auch der N-Methylprotonen zeigen die bedeutend schwächere Lecithinbindung von 9d im Vergleich mit 8b .

Tab.10 Aromatenprotonen ; (N-Methylprotonen)



Konzentration der Lokalanästhetika 1/8 mmol/ml
Anzahl der Lecithinkonzentrationen =n

Verb.	Substituent R	m	b	r	n	log $(1/T_2)_{geb.}$	π
9a	H	0.064	2.79	0.950	11	0.781	0
		(0.041	2.50	0.804	10	0.592)	
b	Äthyl	0.079	3.13	0.953	11	0.875	1
		(0.074	2.65	0.986	11	0.849)	
c	n-Butyl	0.127	3.19	0.986	17	1.082	2
		(0.096	2.70	0.984	17	0.962)	
d	n-Hexyl	0.151	3.98	0.925	11	1.157	3
		(0.090	3.07	0.877	11	0.933)	
e	n-Octyl	0.149	3.64	0.970	11	1.151	4
		(0.077	2.70	0.984	10	0.863)	

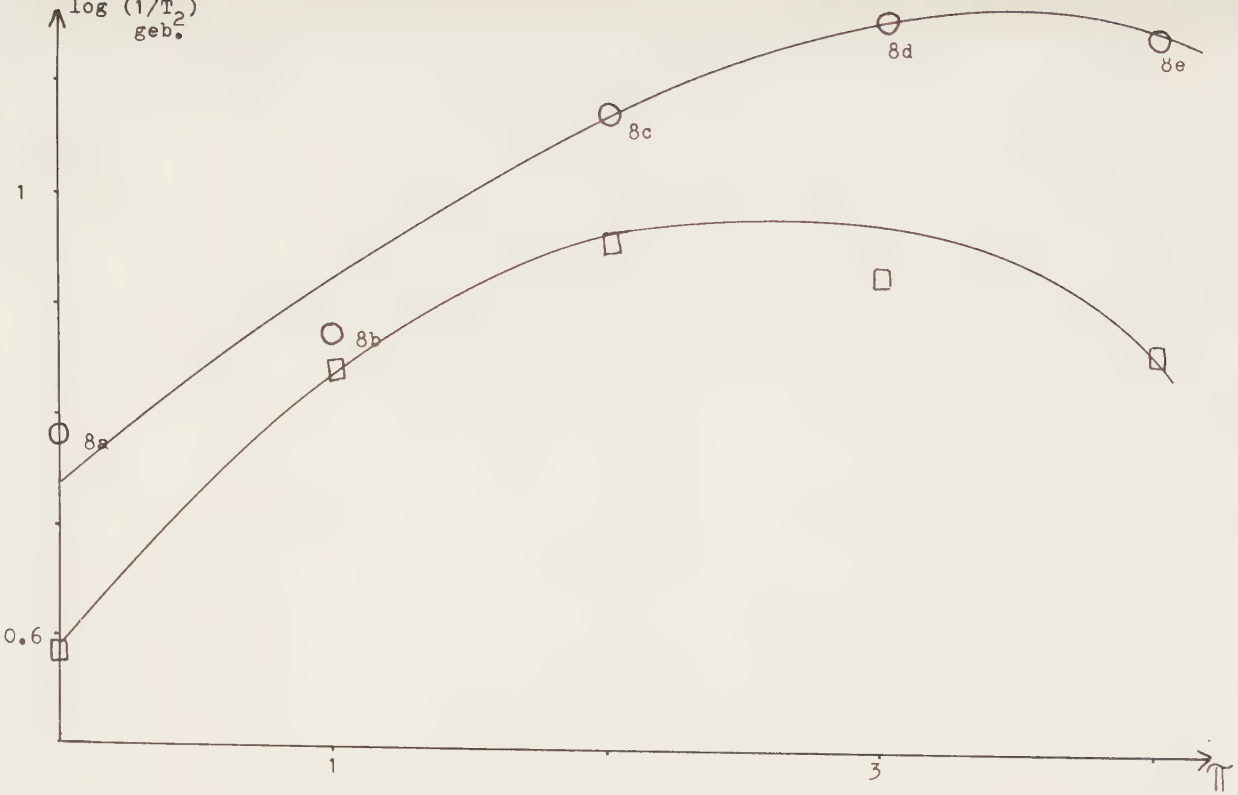
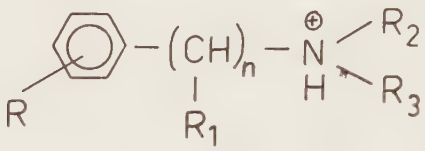


Abb.17 -○-○- Aromatenprotonen ; -□-□- N-Methylprotonen der Lokalanästhetika von Tab.10

5. Diskussion

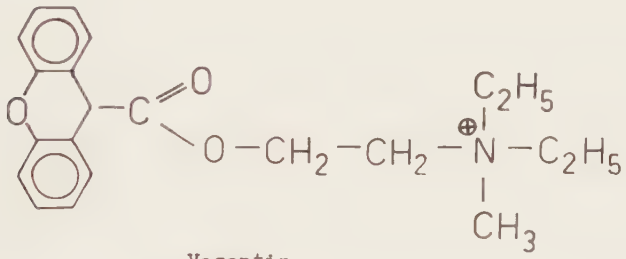
Es bleibt zu klären welche Rückschlüsse die Meßdaten der Kapitel 4.1 bis 4.6 auf Phospholipidosis auslösende Wirkungen bei Arzneimitteln zulassen . Zur Erleichterung der Diskussion werden die wesentlichen Ergebnisse über Wechselwirkungen katamphiphiler Modellverbindungen mit Lecithin zunächst in einer schematischen Übersicht hervorgehoben .



Variation von	Änderung der Wechselwirkung mit Lecithin
R	lineare Zunahme mit der Lipophilie der Ringsubstitution
R_1	lineare Abnahme mit der Kettenlänge der Verzweigung
R_2 ; R_3	minimale Lecithinbindung bei π (Hansch) von etwa 3
n	schwächste Wechselwirkung bei n = 1 optimale bei n = 0 , 2 , 3 , 4
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$ statt $(-\underset{R_1}{\underset{\|}{CH}}-)_n$	sehr starke Abnahme der Wechselwirkung mit Lecithin

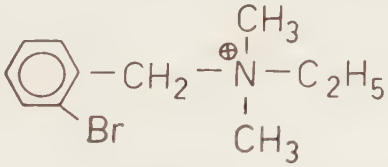
Da die Anzahl katamphiphiler Pharmaka außerordentlich groß ist, sollen zur Beurteilung nur einige therapeutisch bedeutende Arzneimittel herangezogen werden . Ob eine Substanz Störungen des Phospholipidstoffwechsels auslösen kann, wird vom Verhältnis ihrer bindungsfördernden- bzw. hemmenden Strukturelemente zueinander bestimmt .

Bei Verbindungen der Tetracainreihe lassen sich aufgrund des dominierenden Einflusses der Estergruppe Phospholipidspeicherungen mit Sicherheit ausschließen . Dasselbe gilt für das Methantelin (Vagantin^{R}), welches zusätzlich einen hydrophilen Sauerstoff im tricyclischen Ringsystem aufweist .



Vagantin

Auch vom Bretylium (Barenthin^{R}), einem Antihypertensivum, sind Phospholipidosis induzierende Nebenwirkungen aus folgenden Gründen nicht zu erwarten .

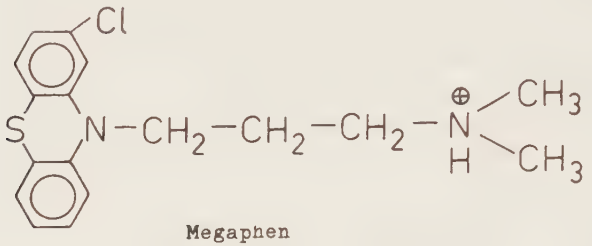


Barenthin

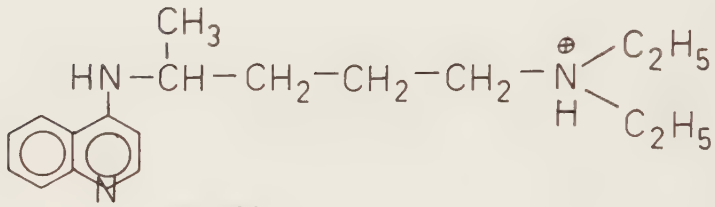
Als Derivat des Benzylamins hat es nur eine geringe Affinität zum Lecithin . Die starke Bindungstendenz des bromierten Aromaten dürfte durch die Substitution am Stickstoff (π = 2) zumindest teilweise aufgehoben werden .

Bei Chlorpromazin (Megaphen^{R}) und Chloroquin (Resochin^{R}) überwiegen mit den chlorsubstituierten Ringsystemen und den N-Alkylketten mit drei bis vier C-Atomen eindeutig bindungsfördernde Strukturen .

Von beiden Pharmaka ist seit längerem bekannt, daß sie bei häufigem Gebrauch Lipidspeicherkrankheiten hervorrufen .



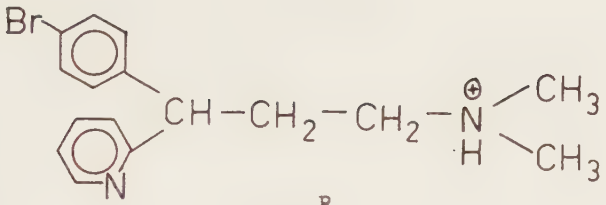
Megaphen



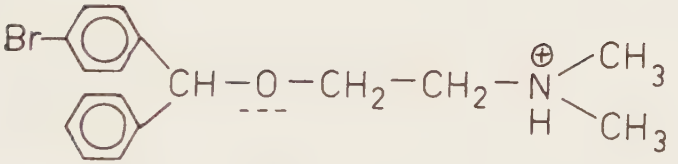
Resochin

Es ist offensichtlich, daß sich nicht immer so sichere Aussagen treffen lassen wie bei den oben angeführten Beispielen . Bei der Synthese neuer Arzneimittel sollte es nach Abwägung aller Faktoren jedoch möglich sein, Nebenwirkungen in Form von Phospholipidspeicherungen weitgehend auszuschließen .

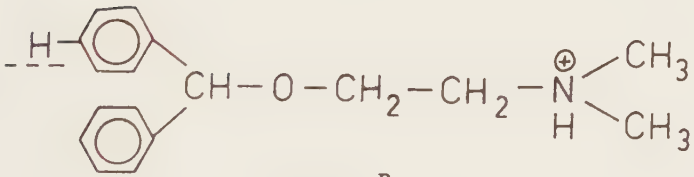
Wie sich das Risiko einer Lipidspeicherung innerhalb einer Arzneimittelgruppe - bei z.B. jeweils erhaltener Antihistaminwirkung - durch gezielte Strukturveränderung senken läßt, zeigt das abschließende Beispiel .



Ilvin^{R} ↑



Ambodryl^{R} ↑↓



Benadryl^{R} ↓

Phospholipidspeicherung wahrscheinlich ↑ ; wenig wahrscheinlich ↑↓ ; unwahrscheinlich ↓

Wie alle in vitro-Versuche läßt sich das NMR-Experiment nur bedingt auf physiologische Verhältnisse übertragen . In welchem Maße Phospholipidspeicherungen im Körper durch Metabolisierung einzelner Arzneistoffe verstärkt oder gemindert werden, läßt sich nur anhand pharmakologischer Versuche klären .

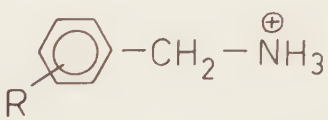
6. Zusammenfassung

Katamphiphile Pharmaka wie Chlorphentermin, Fenfluramin oder Chloroquin lösen Störungen des Phospholipidstoffwechsels aus . Lüllmann (Pharmakologisches Institut der Universität Kiel) erklärt diese erst kürzlich entdeckte Nebenwirkung mit einer Bindung der Arzneistoffe an Phospholipide wie z.B. Lecithin . In der vorliegenden Arbeit wird versucht die molekularen Ursachen dieser Wechselwirkung durch physikalische Messungen quantitativ festzustellen . Dazu werden Verbindungen mit systematisch variierten Strukturelementen als Modellsubstanzen katamphiphiler Pharmaka synthetisiert und NMR-spektroskopisch unter Zugabe von Lecithin vermessen .

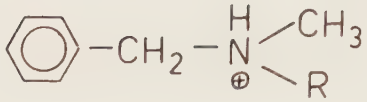
Als Modellverbindungen werden untersucht :

1. Ringsubstituierte Benzylammoniumchloride
2. N-Alkyl-benzylammoniumchloride
3. N-Alkyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride
4. α -Alkyl-4-tert-butylbenzylammoniumchloride
5. ω-(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylammoniumchloride
6. 4-Alkylaminobenzoesäure-β-dimethylaminoäthylester

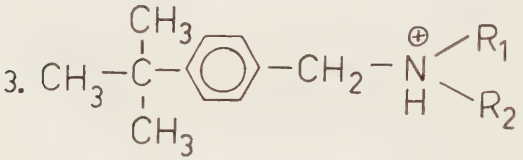
Als wesentliche Ergebnisse werden gefunden :

1. 

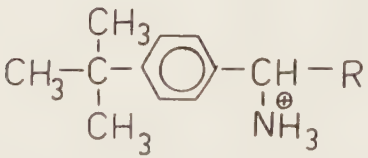
An ringsubstituierten Benzylaminen wird festgestellt, daß die an Methylengruppen und Aromaten gemessene Bindung mit steigender Lipophilie von R , quantitativ beschrieben durch π (Hansch), linear zunimmt. Sterische oder induktive Effekte sind ohne Einfluß .

2. 

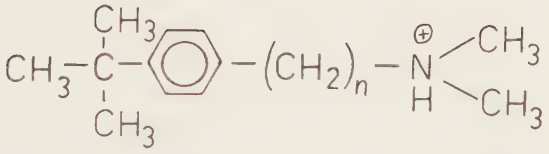
Bei N-substituierten Benzylaminen wird gefunden, daß die Bindung der Methylengruppen mit wachsendem π (Hansch) der N-Substitution linear abnimmt, die der N-Methylgruppen linear ansteigt . Bei dieser Verbindungsreihe lassen sich die Aromaten wegen zu geringer Bandenverbreiterungen nicht auswerten .

3. 

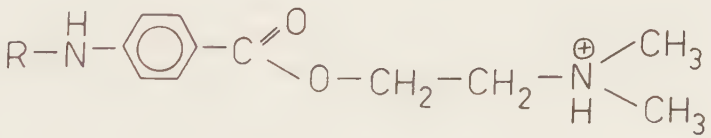
Durch Einführung der tert-Butylgruppe wird die Lipophilie des Benzylamins erhöht und die Wechselwirkung mit Lecithin verstärkt . Dadurch läßt sich auch der Aromatenbereich untersuchen. Die Bindung der Aromaten und tert-Butylgruppen sinkt mit steigender Lipophilie der N-Substitution zunächst ab ; bei höheren Lipophiliewerten wird eine starke Zunahme der Wechselwirkung beobachtet . Es wird gefolgert, daß Modellverbindungen die geringste Interaktion mit Lecithin geben, wenn π (Hansch) am Stickstoff etwa 3 beträgt .

4. 

α -Alkylierung, gemessen an den Verbindungen 7a - 7e , bewirkt in linearer Abhängigkeit von der Kettenlänge des Substituenten R eine Abnahme der Lecithinwechselwirkung .

5. 

In der Reihe 8a - 8e wird das Benzylamin am schwächsten gebunden ; eine starke Wechselwirkung mit Lecithin geben Derivate mit 0 , 2 , 3 und 4 CH_2-Gruppen .

6. 

Die Bindung bei Lokalanästhetika vom Tetracaintyp nimmt im Gegensatz zu den ringsubstituierten Benzylaminen nicht linear mit der Lipophilie der Ringsubstitution zu, sondern nur bis R = n-Hexyl (π = 3) . Die hydrophile Estergruppe wirkt stark bindungshemmend .

Im Anschluß an die Messungen wird der Einfluß von Strukturelementen einiger Pharmaka auf ihre mögliche Phospholipidosis auslösende Wirkung diskutiert .

EXPERIMENTELLER TEIL

7. Allgemeine Methoden

Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzblock nach Lindström bestimmt und mit Eichsubstanzen der Fa.Reichert,Wien korrigiert . Brechungsindices ermittelte man mit dem Refraktometer der Fa.Carl Zeiss . Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian - Spektrometer "T 60" aufgenommen . Als innerer Standard diente TMS , als Lösungsmittel, wenn nicht anders vermerkt, CCl_4 für Aminbasen und CD_3OD für Hydrochloride . Die Reinheit der Modellsubstanzen wurde mittels DC an selbst gestrichenen Platten mit einer 0.25 mm dicken Schicht von Kieselgel MN/P UV_{254} , gipshaltig, der Fa.Macherey und Nagel überprüft . Als Fließmittel diente, wenn nicht anders angegeben, $CHCl_3$: CH_3OH , 95 : 5 ; zur Detektion wurde mit Joddampf angefärbt . Elementaranalysen wurden in den Laboratorien Dr.F. und G. Pascher, Bonn und R.Glier, Röthlein ausgeführt .

Als Abkürzungen werden verwendet ;

EtOH	= Äthanol
Et_2O	= Äther
Acn	= Aceton
PEt	= Petroläther
Bnl	= Benzol
Z	= Zersetzung
s	= Singulett
d	= Duplett
t	= Triplett
q	= Quadruplett
m	= Multiplett

8. Beschreibung der NMR-Versuche

1/16 mmol (bei den zum Teil schwerlöslichen Substanzen in Kap.4.3 1/32 mmol) der jeweiligen Modellverbindung wurde in der Mischung aus 200 µl D_2O , 10 µl CH_3OD , 290 µl CD_3OD und einer Spur TMS klar gelöst . Bei einer Sondentemperatur von 37°C wurden mit sweep width 50 die NMR-Spektren (Varian "T 60") aufgenommen, wobei vor jeder Messung die Feldhomogenität anhand des CH_3OD-Signals überprüft wurde . Aus mindestens 5 Messungen berechnete man die Mittelwerte der Halbwertsbreiten . Zur NMR-Messung in Gegenwart von Lecithin löste man die jeweils angegebene Menge an Modellverbindung in der Mischung aus 200µl D_2O , 10µl CH_3OD , einer Spur TMS sowie x µl CD_3OD und fügte aus einer Hamilton-Spritze y µl einer 25% Lösung von Lecithin* in CD_3OD hinzu (x + y = 290µl) . Vor der Messung temperierte man die milchigtrüben Proben 1h bei 37° . Die Halbwertsbreiten der verschiedenen NMR-Signale wurden bei mindestens 5 gleichmäßig abgestuften Lecithinkonzentrationen bestimmt . Chemische Verschiebungen der NMR-Signale wurden nach Zugabe von Lecithin nicht beobachtet .

---

*DC-einheitliches Lecithin erhielt man durch SC-Reinigung[11] von Eilecithin (Merck ; Art.Nr.5331)

9. Beschreibung der Synthesen

9.1 Ringsubstituierte Benzylamine

Methode A

p-substituierte N-Acetylbenzylamine wurden mit konz. HCl 6h am Rückfluß verseift . Die abgekühlten Lösungen wurden mit Äther extrahiert, um Spuren von unverseiften Verbindungen zu entfernen und im Vakuum stark eingeengt, worauf nach erneutem Abkühlen auf Zimmertemperatur die Benzylaminhydrochloride auskristallisierten .

Methode B

Phenoläther wurden nach Vilsmeier zu 4-O-Alkylbenzaldehyden umgesetzt und die daraus zugänglichen Benzaldoxime in äthanolischer HCl bei Normaldruck und Raumtemperatur an Palladium/Kohle hydriert .[12)] Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der salzsauren Lösung zur Trockne wurden 4-O-Alkylbenzylammoniumchloride erhalten .

Methode C

4-Alkylbenzylamine wurden nach der Benzylaminsynthese von Reichert und Dornis [13)] dargestellt . Dazu wurden Alkylbenzole zunächst zu 4-Alkylbenzylchloriden chlormethyliert . Die Benzylchloride wurden in Chloroform mit Urotropin zu Hexamethylentetrammoniumsalzen umgesetzt, aus denen man durch Einleiten von SO_2 in ihre wässrigen Lösungen die entsprechenden Methylaminosulfite erhielt, die sich mit Salzsäure bei gleichzeitiger Wasserdampfdestillation zu 4-Alkylbenzylammoniumchloriden spalten ließen .

Tab.11 Ringsubstituierte Benzylamine

	Verbindung	Ausgangsverbindung	g(mmol)	Meth.	Ausbeute g(% d.Th.)	Hydrochloride Fp (Lös.mittel)	Lit.Fp
1a	4-Nitro-benzylamin	N-Acetyl-4-nitro-benzylamin	9.7 (50)	A	6.2 (65.3)	263° (Z) (EtOH)	256°(Z)[14]
1b	4-Amino-benzylamin	N-Acetyl-4-amino-benzylamin	8.2 (50)	A	5.6 (70.7)	Mono HCl 170° (Z) (EtOH)	
						Monopikr. 162° (EtOH)	163° [15]
1c	4-Brom-benzylamin	N-Acetyl-4-brom-benzylamin	6.8 (29.8)	A	4.3 (65.2)	279° (EtOH)	279° [16]
1d	4-Jod-benzylamin	N-Acetyl-4-jod-benzylamin	7.0 (25.5)	A	3.8 (56.7)	292° (EtOH)	292° [17]
1e	4-Hydroxy-benzylamin	4-Hydroxy-benzaldoxim	7.0 (51)	B	6.7 (82)	195° (EtOH)	195° [18]
1f	4-Äthoxy-benzylamin	4-Äthoxy-benzaldoxim	6.0 (36.3)	B	5.9 (86.5)	248° (EtOH/Acn)	243° [19]
1g	4-Propoxy-benzylamin	4-Propoxy-benzaldoxim	6.0 (33.5)	B	5.8 (86)	259-260° (EtOH/Acn)	258-259° [20]
1h	4-Butoxy-benzylamin	4-Butoxy-benzaldoxim	6.0 (31)	B	5.7 (85.2)	255° (EtOH/Acn)	257-260° [21]

Fortsetzung von Tab.11

1i	4-Isopropyl-benzylamin	4-Isopropyl-benzylchlorid	16.7 (100)	C	8.3 (44.7)	239° (EtOH)	239-240° 22)
1k	4-sek-Butyl-benzylamin	4-sek-Butyl-benzylchlorid	18.3 (100)	C	9.4 (47)	178° (Z) (EtOH)	
1l	4-tert-Butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-benzylchlorid	18.3 (100)	C	8.6 (43)	266-267° (EtOH) Pikr.218° (EtOH)	220° 23)
1m	4-Cyclohexyl-benzylamin	4-Cyclohexyl-benzylchlorid	20.9 (100)	C	9.2 (40.7)	267° (Z) (EtOH)	

Hydrochlorid	Summenformel	Mol-Gew.	NMR
1k	$C_{11}H_{18}ClN$	(199.8)	(CD_3OD) δ =7.6-7.2 (4 H, ar H) ; 4.2 (2 H s, CH_2) ; 2.8-2.4 (1 H m,CH) ; 1.8-1.4 (2 H m, CH_2) ; 1.3 (3 H d,J=7 Hz, CH_3) ; 0.8 (3 H t, CH_3)
	Ber.N 7.01		
	Gef.N 6.97		
1m	$C_{13}H_{20}ClN$	(225.7)	(CD_3OD) δ = 7.4-7.0 (4 H, ar H) ; 3.9 (2 H s, CH_2) ; 2.5-2.0 (1 H m,CH) ; 1.9-0.9 (10 Hm, 5 x CH_2)
	Ber.N 6.21		
	Gef.N 6.21		

N-Acetyl-4-nitrobenzylamin

Nach der Methode von H.Fox[23] erhielt man aus 102.7 g (1 Mol) Benzylamin, 130.1 g (1 Mol) Acetanhydrid und 400 ml rauchender Salpetersäure 106 g (54.6 % d.Th.) des Acetamids .

Fp. 129° (EtOH/H_2O) Lit.[24] Fp. 130-131°

N-Acetyl-4-aminobenzylamin

106 g (546 mmol) N-Acetyl-4-nitrobenzylamin, in 600 ml Methanol gelöst, wurden im Autoklaven mit 100 atü bei Raumtemperatur an Raney-Nickel hydriert[23] . Ausbeute 76.4 g (85.3 % d.Th.)

Fp. 94° (Bnl) Lit.[24] Fp. 93-95°

N-Acetyl-4-brombenzylamin

8 g (48.7 mmol) der oben stehenden Verbindung wurden mit 16.3 ml (144 mmol) Bromwasserstoffsäure und 3.4 g (48 mmol) Natriumnitrit diazotiert und nach Sandmeyer-Synthese mit 16 g (64 mmol) Kupfersulfat, 9.9 g (96 mmol) Natriumbromid und 4.1 g (32 mmol) Natriumsulfit umgesetzt . Ausbeute 6.8 g (61 % d.Th.)

Fp. 115° Lit.[25] Fp. 113°

N-Acetyl-4-jodbenzylamin

In Anlehnung an eine Vorschrift von Braun, Jung und Kern[26] wurden 8.05 g (54 mmol) N-Acetylbenzylamin in 10ml Eisessig gelöst, auf 90° erwärmt und mit 10ml H_2O und 40 ml Eisessig versetzt . Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 3 ml konz. H_2SO_4 , 6 g Jod, 3 g Jodsäure und 5 ml CCl_4 hinzugefügt und unter kräftigem Rühren erneut auf 90° erwärmt . Nach 3h wurde die Lösung mit dem doppelten Volumen H_2O verdünnt, mit H_2SO_3 nahezu entfärbt und mit Chloroform extrahiert . Die organische Phase wurde mit Na_2CO_3 entsäuert, mit H_2O gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet . Nach Abdampfen des Chloroforms erhielt man 9.3 g (62 % d.Th.) N-Acetyl-4-jodbenzylamin .

Fp. 127-129° Lit.[25] Fp. 132°

9.2 N-alkylierte Benzylamine und 4-tert-Butylbenzylamine

Methode D

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift zur Darstellung sekundärer Amine[27] wurde eine Mischung von 100 mmol frisch destilliertem Benzaldehyd oder 4-tert-Butylbenzaldehyd mit 95 mmol eines primären Amins 6h bei Raumtemperatur gerührt . (Methylamin und Äthylamin wurden gasförmig in die Aldehyde eingeleitet) . Die Schiffsche Base nahm man ohne Abtrennung des Reaktionswassers in 200 ml Methanol auf, versetzte die Lösung unter Eiskühlung und kräftigem Rühren in kleinen Anteilen mit insgesamt 100 mmol Natriumborhydrid und erhitzte danach 30 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad . Man ließ abkühlen, verdünnte mit dem gleichen Volumen H_2O , destillierte das Methanol ab und säuerte die Wasserphase mit HCl an . Nach dem Alkalisieren mit 25 % NaOH wurde ausgeäthert, die ätherische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und das Amin nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert .

Methode E

50 mmol eines primären oder nach Methode D dargestellten sekundären Amins wurde mittels Leuckart-Wallach-Reaktion pro einzuführender Methylgruppe mit 60 mmol Formaldehyd (als Formalin) und 250 mmol Ameisensäure (85 %) N-methyliert .

Methode F

100 mmol 4-tert-Butylbenzylbromid wurden mit einer Spatelspitze KJ in 200 ml absolutem Äthanol gelöst und portionsweise mit 500 mmol eines sekundären Amins in 100 ml Äthanol versetzt . Nach Abklingen der exothermen Reaktion erhitzte man 1h am Rückfluß, destillierte den Alkohol ab, nahm den Rückstand in H_2O auf und machte mit 25 % NaOH stark alkalisch . Die wässrige Phase wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherextrakt über Na_2SO_4 getrocknet und die Aminmischung nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum fraktioniert .

Tab.12 N-Alkyl-benzylamine

	Verbindung	Ausgangsverbindungen 1. g (mmol)		2. g (mmol)		Meth.	Ausb. g (%)	Physikal. Konst.	Lit.
2a	N-Methyl-benzylamin	Benzaldehyd	10.7 (100)	Methylamin	Gas	D	8.8 (72.1)	Fp. HCl 180° (EtOH)	179° 28)
2b	N-Äthyl-benzylamin	"	"	Äthylamin	Gas	D	9.6 (71.1)	Fp. HCl 183° (EtOH)	183.5° 28)
2c	N-Propyl-benzylamin	"	"	Propylamin	5.6 (95)	D	11.4 (76.5)	Fp. HCl 187° (EtOH/Acn)	184° 28)
2d	N-Butyl-benzylamin	"	"	Butylamin	7.0 (95)	D	13.9 (85.3)	Fp. HCl 240° (EtOH/Acn)	241° 28)
2e	N-Pentyl-benzylamin	"	"	Pentylamin	8.3 (95)	D	14.8 (83.6)	Fp. HCl 239° (EtOH/Acn)	240° 29)
2f	N-Hexyl-benzylamin	"	"	Hexylamin	9.7 (95)	D	15.3 (80.1)	Fp. HCl 216° (EtOH/Acn)	217/8° 30)
2g	N-Heptyl-benzylamin	"	"	Heptylamin	10.9 (95)	D	15.6 (76.1)	Fp. HCl 195° (EtOH/Acn)	196° 30)
2h	N-Octyl-benzylamin	"	"	Octylamin	12.3 (95)	D	16.3 (74.4)	Fp. HCl 199° (EtOH/Acn)	199/201° 28)

Fortsetzung von Tab.12

3a	N-Methyl-N-Propyl-benzylamin	2c	7.5 (50)	Formalin Ameisensäure (85%)	6.0 13.5 (60) (250)	E	6.8 (83.3)	Fp. HCl 118° (EtOH/Acn) Fp. Pikr. 114°	117°
3b	N-Methyl-N-butyl-benzylamin	2d	8.2 (50)	"	"	E	7.4 (83.5)	Fp. HCl 129° (EtOH/Acn) Kp_{15} 108°	Kp_{16} 112-117° 32)
3c	N-Methyl-N-hexyl-benzylamin	2f	9.6 (50)	"	"	E	8.1 (78.9)	Fp. HCl 145° (EtOH/Et_2O) Kp_{15} 140°	Kp_{11} 130-138° 32)
3d	N-Methyl-N-heptyl-benzylamin	2g	10.3 (50)	"	"	E	8.9 (81.1)	Fp. HCl 143° (EtOH/Et_2O) Kp_{15} 164°	Kp_{26} 174-176° 32)

Tab.13 N-Alkyl-4-tert-butylbenzylamine (Hydrochloride aus Aceton oder Aceton/Äthanol)

	Verbindung	Ausgangsverbindungen 1. g (mmol)		2. g (mmol)		Meth.	Ausb. g (%)	n_D^{20} (Fp)	Fp. HCl
4a	N-Methyl-4-tert-butylbenzylamin	4-tert-Butyl-benzaldehyd	16.2 (100)	Methylamin	Gas	D	14.1 (83.7)	1.5080	201°
4b	N-Äthyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Äthylamin	Gas	D	16.6 (88.8)		218°
4c	N-Propyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Propylamin	5.6 (95)	D	17.2 (88.2)	1.5000	215°
4d	N-Butyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Butylamin	6.9 (95)	D	18.9 (90.7)	1.4973	219°
4e	N-Pentyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Pentylamin	8.3 (95)	D	19.3 (87.4)	1.4959	220°
4f	N-Hexyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Hexylamin	9.7 (95)	D	20.1 (85.5)	1.4944	197°
4g	N-Heptyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Heptylamin	10.9 (95)	D	20.3 (81.9)	1.4932	196°
4h	N-Octyl-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Octylamin	12.3 (95)	D	23.3 (88.8)	1.4918	186°
4i	N-Isoprop.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Isopropyl-amin	5.6 (95)	D	17.6 (90.3)	1.4963	190°

Fortsetzung von Tab.13

4k	N-Isobut.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Isobutylamin	7.0 (95)	D	18.1 (86.7)	1.4973	213°
4l	N-sek.-But.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	sek.-But.-amin	7.0 (95)	D	18.6 (89.3)	1.4964	169°
4m	N-tert-But.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	tert-But.-amin	7.0 (95)	D	17.8 (85.5)	1.4964	266°
4n	N-Cycloprop.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Cycloprop.-amin	5.4 (95)	D	16.7 (86.5)	1.5125	175°
4o	N-Cyclopent.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Cyclopent.-amin	7.9 (95)	D	17.1 (77.8)	1.5160	244°
4p	N-Cyclohex.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Cyclohex.-amin	9.3 (95)	D	20.4 (87.6)		284°
4q	N-Cyclohept.-4-tert-butylbenzylamin	"	"	Cyclohept.-amin	10.8 (95)	D	21.9 (89.0)	1.5207	(Z) ab 260°
5a	N,N-Dimethyl-4-tert-butyl-benzylamin	1l	8.2 (50)	Formalin Ameisensäure (85%)	(60) (250)	E	7.6 (79.4)	1.4976	252°
5b	N-Methyl-N-propyl-4-tert-butyl-benzylamin	4c	10.3 (50)	"	"	E	9.3 (90.3)	1.4941	168°
5c	N-Methyl-N-butyl-4-tert-butyl-benzylamin	4d	10.9 (50)	"	"	E	10.4 (89.1)	1.4923	161°

Fortsetzung von Tab.13

5d	N-Methyl-N-Pentyl-4-tert-butyl-benzylamin	4e	11.7 (50)	"	"	E	10.5 (84.9)	1.4913	188°
5e	N-Methyl-N-hexyl-4-tert-butyl-benzylamin	4f	12.4 (50)	"	"	E	11.8 (90.3)	1.4897	219°
5f	N-Methyl-N-heptyl-4-tert-butyl-benzylamin	4g	13.1 (50)	"	"	E	12.1 (87.9)	1.4890	210°
5g	N-Methyl-N-octyl-4-tert-butyl-benzylamin	4h	13.8 (50)	"	"	E	12.5 (86.3)	1.4881	183°
5h	N-Methyl-N-isoprop.-4-tert-butyl-benzylamin	4i	10.3 (50)	"	"	E	8.9 (81.1)	1.4956	184°
5i	N-Methyl-N-isobut.-4-tert-butyl-benzylamin	4k	10.9 (50)	"	"	E	9.6 (82.3)	1.4924	197°
5k	N-Methyl-N-sek.-but.-4-tert-butyl-benzylamin	4l	10.9 (50)	"	"	E	8.7 (74.6)	1.4966	156°

Fortsetzung von Tab.13

5l	N-Methyl-N-tert-but.-4-tert-butyl-benzylamin	4m	10.9 (50)	"	"	E	9.9 (84.8)	1.4992	219°
5m	N-Methyl-N-cycloprop.-4-tert-butyl-benzylamin	4n	10.2 (50)	"	"	E	9.7 (89.3)	1.5029	195°
5n	N-Methyl-N-cyclopent.-4-tert-butyl-benzylamin	4o	11.6 (50)	"	"	E	10.1 (82.3)	1.5137	178°
5o	N-Methyl-N-cyclohex.-4-tert-butyl-benzylamin	4p	12.3 (50)	"	"	E	11.8 (91.0)		206°
5p	N-Methyl-N-cyclohept.-4-tert-butyl-benzylamin	4q	13.0 (50)	"	"	E	11.6 (84.9)	1.5133	235°
6a	N,N-Diäthyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-But.-benzylbromid	22.7 (100)	Diäthyl-amin	36.6 (500)	F	13.4 (61.1)	1.4947	205°
6b	N,N-Diisoprop.-4-tert-butyl-benzylamin	"	"	Diisoprop.-amin	50.6 (500)	F	16.6 (67.1)	1.4928	156°

Fortsetzung von Tab.13

6c	N,N-Diisobut.-4-tert-butyl-benzylamin	"	"	Diisobut.-amin	64.6 (500)	F	20.3 (73.7)	1.4850	145°
6d	N-4-tert-Butyl-benzyl-piperidin	"	"	Piperidin	42.6 (500)	F	15.8 (68.3)	1.5165	229°
6e	N-4-tert-Butyl-benzyl-morpholin	"	"	Morpholin	43.6 (500)	F	15.3 (65.6)	1.5174	271°
6f	4-tert-Butyl-benzyl-N-imidazol	"	"	Imidazol	34.0 (500)	F	9.4 (43.9)	(51°)	130-150° (Z)

Hydrochlorid	Summenformel (Mol.-Gewicht)	NMR (Base)
4a	$C_{12}H_{20}ClN$ (213.8) Ber.C 67.43 ; H 9.43 ; N 6.55 Gef.C 67.17 ; H 9.58 ; N 6.50	(CCl_4) δ =7.4-7.1 (4 H, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) ; 2.2 (3 H s, CH_3) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 0.9 (1 H s, NH)
4b	$C_{13}H_{22}ClN$ (227.8) Ber.N 6.15 Gef.N 6.14	(CCl_4) δ =7.3 (4 H s, ar H) ; 3.8 (2 H s, CH_2) 2.7 (2 H q, J=7 Hz, CH_2) ; 1.3 (9 H s tert-But.) 1.1 (3 H t, CH_3)

Fortsetzung von Tab.13

4c	$C_{14}H_{24}ClN$ (241.8) Ber.N 5.79 Gef.N 5.76	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, J=7 Hz, CH_2) ; 1.6-1.3 (2 H m, CH_2; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
4d	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.40	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, CH_2) ; 1.6-1.3 (4 H m, CH_2-CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
4e	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.N 5.19 Gef.N 5.13	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, CH_2) ; 1.6-1.2 (6 H m, 3 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) 0.9 (3 H t, CH_3)
4f	$C_{17}H_{30}ClN$ (283.9) Ber.C 71.93 ; H 10.65 ; N 4.93 Gef.C 72.45 ; H 10.78 ; N 5.00	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, CH_2) ; 1.6-1.2 (8 H m, 4 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
4g	$C_{18}H_{32}ClN$ (297.9) Ber.C 72.57 ; H 10.83 ; N 4.70 Gef.C 72.78 ; H 11.01 ; N 4.71	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, CH_2) ; 1.6-1.2 (10 H m, 5 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
4h	$C_{19}H_{34}ClN$ (311.9) Ber.C 73.16 ; H 10.99 ; N 4.49 Gef.C 72.60 ; H 11.01 ; N 4.52	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (2 H t, CH_2) ; 1.6-1.2 (12 H m, 6 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)

Fortsetzung von Tab.13

4i	$C_{14}H_{24}ClN$ (241.8) Ber.N 5.79 Gef.N 5.75	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.8 (1 H q, CH) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 1.1 (6 H d, J=6 Hz , 2 x CH_3) ; 0.9 (breites 1 H s, NH)
4k	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.C 70,42 ; H 10.24 ; N 5.48 Gef.C 70.28 ; H 10.29 ; N 5.48	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.4 (2 H d, CH_2) ; ca 1.6 (1 H m, CH) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 1.1 (1 H s, NH) ; 0.9 (6 H d, J=6 Hz , 2 x CH_3)
4l	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.49	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.6 (1 H m, CH) ; 1.5-1.2 (2 H m, CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 1.0 (3 H d, J=6 Hz , CH_3) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
4m	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.41	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 1.3 (9 H s, ar. tert-But.) ; 1.2 (9 H s, N-tert-But.) ; 1.1 (1 H, NH)
4n	$C_{14}H_{22}ClN$ (239.8) Ber.N 5.84 Gef.N 5.93	(CCl_4) δ =7.4-7.0 (4 H, ar H) ; 3.7 (2 H s,CH_2) 2.2-1.9 (1 H m, CH) ; 1.8 (1 H s, NH) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 0.3 (4 H d, J=6 Hz , 2 x CH_3)

Fortsetzung von Tab.13

4o	$C_{16}H_{26}ClN$ (267.8) Ber.C 71.75 ; H 9.78 ; N 5.23 Gef.C 71.77 ; H 9.72 ; N 5.28	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 3.2-3.0 (1 H m, CH) ; 1.8-1.4 (8 H m, 4 x CH_2) 1.3 (9 H s, tert-But.)
4p	$C_{17}H_{28}ClN$ (281.9) Ber.N 4.97 Gef.N 4.99	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2H s, CH_2) ; 2.8-2.4 (1 H m, CH) ; 1.9-1.4 (10 H m, 5 x CH_2) 1.3 (9 H s, tert-But.)
4q	$C_{18}H_{30}ClN$ (295.9) Ber.N 4.73 Gef.N 4.76	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.8-2.4 (1 H m, CH) ; 1.9-1.4 (12 H m, 6 x CH_2) 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 1.0 (breites 1 H s, NH)
5a	$C_{13}H_{22}ClN$ (227.8) Ber.C 68.55 ; H 9.75 ; N 6.15 Gef.C 68.55 ; H 9.67 ; N 6.14	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7 (2 H s, CH_2) 2.3 (6 H s, 2 x CH_3) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)
5b	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.40	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.4-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.2 (2 H m, CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H s, CH_3)
5c	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.N 5.19 Gef.N 5.14	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.2 (4 H m, 2 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)

Fortsetzung von Tab.13

5d	$C_{17}H_{30}ClN$ (283.9) Ber.C 71.93 ; H 10.65 ; N 4.93 Gef.C 71.58 ; H 10.70 ; N 4.97	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.1 (6 H m, 3 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
5e	$C_{18}H_{32}ClN$ (297.9) Ber.N 4.70 Gef.N 4.71	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.1 (8 H m, 4 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
5f	$C_{19}H_{34}ClN$ (311.9) Ber.N 4.49 Gef.N 4.55	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.1 (10 H m, 5 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
5g	$C_{20}H_{36}ClN$ (326.0) Ber.C 73.69 ; H 11.13 ; N 4.30 Gef.C 73.74 ; H 11.14 ; N 4.31	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.1 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; 1.7-1.1 (12 H m, 6 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
5h	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.48	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 3.1-2.6 (1 H m, CH) ; 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 1.0 (6 H d, J=6 Hz , 2 x CH_3)

Fortsetzung von Tab.13

5i	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.N 5.19 Gef.N 5.13	(CCl_4) δ = 7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.3-2.0 (2 H t, CH_2 ; 3 H s, CH_3) ; ca 1.8-1.4 (1 H m, CH) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 0.9 (6 H d, 2 x CH_3)
5k	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.C 71.21 ; H 10.46 ; N 5.19 Gef.C 71.05 ; H 10.50 ; N 5.09	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.8-2.3 (1 H m, CH) ; 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.5-1.2 (2 H m, CH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 1.0 (3 H d, J=6 Hz , CH_3) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
5l	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.N 5.19 Gef.N 5.21	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.6 (2 H s, CH_2) 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.3 (9 H s, ar. tert-But.) ; 1.1 (9 H s, N-tert-But.)
5m	$C_{15}H_{24}ClN$ (253.8) Ber.C 70.98 ; H 9.53 ; N 5.52 Gef.C 70.81 ; H 9.55 ; N 5.57	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.6 (2 H s, CH_2) 2.2 (3 H s, CH_3) ; 1.8-1.4 (1 H s, CH) ; 1.3 (tert-But.) ; 0.4 (4 H d, J=6 Hz , 2 x CH_2)
5n	$C_{17}H_{28}ClN$ (281.9) Ber.N 4.97 Gef.N 4.97	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.8-2.5 (1 H m, CH) ; 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.8-1.4 (8 H m, 4 x CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)

Fortsetzung von Tab.13

5o	$C_{18}H_{30}ClN$ (295.9) Ber.N 4.73 Gef.N 4.77	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.8-2.4 (1 H m, CH) ; 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.8-1.4 (10 H m, 5 x CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)
5p	$C_{19}H_{32}ClN$ (309.9) Ber.C 73.63 ; H 10.41 ; N 4.52 Gef.C 73.11 ; H 10.52 ; N 4.46	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.8-2.4 (1 H m, CH) ; 2.1 (3 H s, CH_3) ; 1.8-1.4 (12 H m, 6 x CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)
6a	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.N 5.48 Gef.N 5.54	($CDCl_3$) δ =7.3 (4 H s, ar H) ; 3.5 (2 H s, CH_2) 2.5 (4 H q, J=7 Hz , 2 x CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 1.0 (6 H t, 2 x CH_3)
6b	$C_{17}H_{30}ClN$ (283.9) Ber.N 4.93 Gef.N 4.88	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.6 (2 H s, CH_2) 3.3-2.7 (2 H m, 2 x CH) ; 1.3 (9 H s, tert-But.) 1.0 (12 H d, J=7 Hz , 4 x CH_3)
6c	$C_{19}H_{34}ClN$ (311.9) Ber.N 4.49 Gef.N 4.68	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.0 (4 H t, 2 x CH_2) ; 1.8-1.4 (2 H m, 2 x CH) 1.3 (9 H s, tert-But.) ; 0.9 (12 H d, J=7 Hz, 4 x CH_3)
6d	$C_{16}H_{26}ClN$ (267.8) Ber.N 5.23 Gef.N 5.17	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.4 (2 H s, CH_2) 2.5-2.2 (4 H, 2 x CH_2) ; 1.8-1.4 (6 H, 3 x CH_2) 1.3 (9 H s, tert-But.)

Fortsetzung von Tab.13

6e	$C_{15}H_{24}ClNO$ (269.8) Ber.C 66.77 ; H 8.97 ; N 5.19 Gef.C 67.08 ; H 8.94 ; N 5.24	(CCl_4) δ =7.2 (4 H s, ar H) ; 3.7-3.5 (4 H m, CH_2-O-CH_2) ; 3.4 (2 H s, CH_2) ; 2.5-2.2 (4 H m, CH_2-N-CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)
6f	$C_{14}H_{19}ClN_2$ (250.8) Ber.N 11.17 Gef.N 11.15	(CCl_4) δ =7.4-6.7 (4 H, ar H ; 1 H s, Imidazol ; 2 H, Imidazol) ; 5.0 (2 H s, CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)

4-tert-Butylbenzylbromid

1000 g (6.75 Mol) 4-tert-Butyltoluol, in 2000 ml CCl_4 gelöst, wurden in der Siedehitze mit 1088 g (6.8 Mol) Brom unter Bestrahlung mit einer 500-Watt-Photolampe bromiert . Ausbeute 1344 g (87.7 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5473 $Kp._{0.1}$ 91° Lit.[33] $Kp._{0.3}$ 99°

4-tert-Butylbenzaldehyd

Nach einer Vorschrift von Baker, Nathan und Hemming[34] erhielt man durch 6 stündiges Erhitzen von 681 g (3 Mol) 4-tert-Butylbenzylbromid und 435 g (3.1 Mol) Urotropin in 1600 ml 60 % Äthanol - unter gleichzeitiger Begasung mit CO_2 - 261 g (54 % d.Th.) des Aldehyds .

n_D^{20} 1.5268 Lit.[35] n_D^{20} 1.5273

9.3 α-Alkyl-4-tert-butylbenzylamine

In Anlehnung an die nach Pollard[36)] modifizierte Leuckart-Synthese wurden 300 mmol 4-tert-Butylphenyl-alkylketon, 54 g (1.2 Mol) Formamid und 56.3 g (1.2 Mol) 98 % Ameisensäure ohne Lösungsmittel auf 180° erhitzt, nach beendeter Wasserabscheidung (8-10 h) noch 3 h auf dieser Temperatur gehalten und anschließend 5 h mit 200 ml halbkonzentrierter HCl am Rückfluß gekocht . Die Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 33 % NaOH bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und darauf der Wasserdampfdestillation unterworfen . 1000 ml Destillat wurden mit Äther extrahiert, die Ätherphase über Na_2SO_4 getrocknet und das Amin nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum destilliert .

4-tert-Butylphenyl-alkylketone

erhielt man durch Friedel-Crafts-Acylierung von 500 mmol tert-Butylbenzol mit 525 mmol Säurechlorid und 600 mmol $AlCl_3$ in 1,2 Dichloräthan .

Tab.14 α-Alkyl-4-tert-butylbenzylamine

	Verbindung	Keton	g (mmol)	Ausbeute g (% d.Th.)	n_D^{20}	Fp. Hydrochlorid*
7a	α-Methyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-acetophenon	52.9 (300)	24.0 (45.2)	1.5143	241° Lit.[37] 244-245°
7b	α-Äthyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-propiophenon	57.1 (300)	28.8 (50.2)	1.5093	Z ab 315°
7c	α-Propyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-butyrophenon	61.3 (300)	36.7 (59.6)	1.5064	Z ab 320°
7d	α-Butyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-valerophenon	65.5 (300)	38.0 (57.7)	1.5046	Z ab 253°
7e	α-Pentyl-4-tert-butyl-benzylamin	4-tert-Butyl-caprophenon	69.7 (300)	42.5 (60.7)	1.5027	Z ab 218°

*Aus Aceton/Äthanol

Fortsetzung von Tab.14

Hydrochlorid	Summenformel (Mol.-Gewicht)	NMR (Base)
7b	$C_{13}H_{22}ClN$ (227.8) Ber.C 68.55 ; H 9.75 ; N 6.15 Gef.C 68.80 ; H 9.79 ; N 6.25	(CCl_4) δ =7.5-7.1 (4 H, ar H) ; 3.8 (1 H t, CH) ; 1.9-1.3 (2 H m, CH_2 ; 2 H s, NH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, J=7 Hz , CH_3)
7c	$C_{14}H_{24}ClN$ (241.8) Ber.N 5.79 Gef.N 5.87	(CCl_4) δ =7.4-7.0 (4 H, ar H) ; 3.8 (1 H t, CH) ; 1.9-1.2 (4 H m, 2 x CH_2 ; 2 H s, NH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
7d	$C_{15}H_{26}ClN$ (255.8) Ber.C 70.42 ; H 10.24 ; N 5.48 Gef.C 70.97 ; H 10.20 ; N 5.58	(CCl_4) δ =7.4-7.0 (4 H, ar H) ; 3.8 (1 H t, CH) ; 1.9-1.1 (6 H m, 3 x CH_2 ; 2 H s, NH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)
7e	$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.N 5.19 Gef.N 5.38	(CCl_4) δ =7.4-7.0 (4 H, ar H) ; 3.8 (1 H t, CH) ; 1.9-1.1 (8 H m, 4 x CH_2 ; 2 H s, NH_2 ; 9 H s, tert-But.) ; 0.9 (3 H t, CH_3)

Tab.15 4-tert-Butylphenyl-alkylketone

Keton	tert-Butylbenzol g (mmol)	Säurechlorid	g (mmol)	Ausb. g (%)	n_D^{20}	Lit.
4-tert-Butyl-acetophenon	67.1 (500)	Acetyl-chlorid	41.2 (525)	72.4 (82.2)	1.5212	n_D^{25} 1.5195[38]
4-tert-Butyl-propiophenon	"	Propions.-chlorid	48.6 (525)	74.5 (78.3)	1.5170	n_D^{30} 1.5138[39]
4-tert-Butyl-butyrophenon	"	Butters.-chlorid	55.9 (525)	83.0 (81.2)	1.5129	n_D^{20} 1.5124[40]
4-tert-Butyl-valerophenon	"	Valerians.-chlorid	63.3 (525)	91.6 (83.9)	1.5092	
4-tert-Butyl-caprophenon	"	Caprons.-chlorid	70.7 (525)	92.0 (79.3)	1.5083	

9.4 ω-(4'-tert-Butylphenyl)-alkyl-N,N-dimethylamine

4-tert-Butylnitrobenzol

67.1 g (500 mmol) tert-Butylbenzol nitrierte man nach Craig[41] mit 99 g Nitriersäure . Ausbeute 46.4 g (47.4 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5331 Lit.[41] n_D^{20} 1.5338

4-tert-Butylanilin

47.4 g (259 mmol) der Nitroverbindung wurden nach der im Organikum[42] angegebenen Vorschrift mit Hydrazinhydrat an Raney-Nickel reduziert . Ausbeute 24.3 g (62.9 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5373 Lit.[43] n_D^{20} 1.5373

N,N-Dimethyl-4-tert-butylanilin 8a

In Anlehnung an eine Methode zur Darstellung N,N-dimethylierter Aniline[44] erhitzte man 7.5 g (250 mmol) Paraformaldehyd und 23 g (500 mmol) 98 % Ameisensäure bis zur Auflösung des Paraformaldehyds auf dem Dampfbad, gab unter weiterem Erwärmen und kräftigem Rühren innerhalb von 10 Min. 14.9 g (100 mmol) 4-tert-Butylanilin hinzu, nahm die noch warme Mischung in überschüssiger kalter 20 % NaOH auf und trieb das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf über . Den Ätherextrakt des aufgefangenen Destillat trocknete man über festem NaOH, destillierte den Äther ab und anschließend das Amin im Vakuum. Ausbeute 2.3 g (12.9 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5287 Lit.[43] n_D^{20} 1.5293 HCl Fp. 210° (Z)

4-tert-Butylphenylacetonitril[45]

erhielt man durch Umsetzung von 22.7 g (100 mmol) 4-tert-Butylbenzylbromid mit 7.4 g (150 mmol) NaCN und 0.75 g (5 mmol) NaJ in 150 ml 90 % Äthanol . Ausbeute 12.2 g (70.5 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5109 Lit.[46] n_D^{20} 1.5116

4-tert-Butyl-β-phenyläthylamin

wurde aus 12.2 g (70.4 mmol) des vorstehenden Nitrils durch Reduktion mit Li Al H_4 (50 % Überschuß) in abs. Äther erhalten . Ausbeute 8.3 g (66.5 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5130 HCl Fp. 260° Lit.[47] Fp. 258-260° (Z)

N,N-Dimethyl-4-tert-butyl-β-phenyläthylamin 8b

8.3 g (46.8 mmol) 4-tert-Butyl-β-phenyläthylamin wurden mit 112 mmol Formalin und 234 mmol Ameisensäure dimethyliert . Ausbeute 7.8 g (81.3 % d.Th.)

HCl Fp. 229° (Acn) Lit.[48] 227-228°

4'-tert-Butyl-3-benzoylpropionsäure

Eine Vorschrift von Haworth und Mavin[49] wurde wie folgt modifiziert . Zu einer Lösung von 146 g (1.1 Mol) $AlCl_3$ in 600 ml Nitrobenzol gab man zunächst 67.1 g (500 mmol) tert-Butylbenzol, dann in kleinen Anteilen 55 g (550 mmol) Bernsteinsäureanhydrid, ließ 24 h bei Raumtemperatur rühren, goß das Reaktionsgemisch auf das doppelte Volumen Eis und säuerte mit konz. HCl an, worauf die mit Nitrobenzol verunreinigte Ketosäure ausfiel . Der Niederschlag wurde auf der Nutsche mit heißem H_2O gewaschen, darauf in 5 % Natronlauge gegeben und die alkalische Lösung zur Entfernung restlichen Nitrobenzols mit Äther ausgeschüttelt . Das nach dem Ansäuern mit eiskalter HCl ausfallende Produkt wurde abgesaugt, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert .

Fp. 120° Lit.[50] 121-122°

4'-tert-Butyl-4-phenylbuttersäure

46.8 g (200 mmol) der Ketosäure wurden nach der Wolff-Kižner-Methode mit 34.6 g (600 mmol) 85 % Hydrazinhydrat und 56 g (1 Mol) NaOH in 350 ml Triglykol reduziert . Ausbeute 26.8 g (60 % d.Th.)

Fp. 56° (PEt) Lit.[50] 59.5-60.5°

4'-tert-Butyl-4-phenylbutyramid

13.4 g (60.8 mmol) der vorstehenden Verbindung erwärmte man mit überschüssigem Thionylchlorid bis zur Beendigung der Gasentwicklung bei 40° im Wasserbad, verdampfte nicht umgesetztes $SOCl_2$ im Wasserstrahlvakuum und nahm den Rückstand in 200 ml abs. Äther auf . Durch die mit Eis/$CaCl_2$ gekühlte ätherische Lösung des rohen Säurechlorids leitete man 15 Min. über NaOH getrocknetes NH_3-Gas, saugte das ausgefallene Säureamid ab und kristallisierte aus Äthanol um . Ausbeute 12.9 g (94.5 % d.Th.)

Fp. 133° Lit.[51] 132-134°

4'-tert-Butyl-3-phenylpropylamin

erhielt man durch Hofmann-Abbau von 12.9 g (57.5 mmol) 4'-tert-Butyl-4-phenylbutyramid in einer aus 69 mmol Brom und 345 mmol Ätznatron erhaltenen Hypobromitlösung . Ausbeute 6.8 g (62 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5165

N,N-Dimethyl-4'-tert-butyl-3-phenylpropylamin 8c

Dimethylierung von 6.8 g (35.5 mmol) des oben beschriebenen Phenylpropylaminderivates mit Formalin und Ameisensäure ergab 5.7 g (73.3 % d.Th.) 8c, das durch Umkristallisation des Hydrochlorids gereinigt wurde .

Fp. HCl 196° (Acn)

Hydrochlorid 8c (255.8) $C_{15}H_{26}ClN$

Ber.C 70.42 ; H 10.24 ; N 5.48
Gef.C 70.61 ; H 10.26 ; N 5.37

NMR: (CD_3OD) δ =7.5-7.1 (4 H, ar H) ; 3.2-2.5 (4 H m, 2 x CH_2) ; 2.9 (6 H s, 2 x CH_3) ; 2.3-1.8 (2 H m, CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)

N,N-Dimethyl-4'-tert-butyl-4-phenylbuttersäureamid

13.4 g (60.8 mmol) 4'-tert-Butyl-4-phenylbuttersäure wurden analog zur Darstellung des 4'-tert-Butyl-4-phenylbutyramids mit Thionylchlorid, darauf ohne Eiskühlung mit Dimethylamingas in Dioxan (statt Äther) umgesetzt . Nach beendeter Reaktion goß man in Eiswasser, säuerte mit HCl an, extrahierte mit Äther, trocknete über Na_2SO_4 und destillierte das Amid nach Abziehen des Äthers im Vakuum . Ausbeute 10.3 g (68.7 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5164

N,N-Dimethyl-4'-tert-butyl-phenylbutylamin 8d

Reduktion von 10.3 g (41.6 mmol) des oben beschriebenen Dimethylamids mit 30 mmol $LiAlH_4$ in abs. Äther ergab 5.7 g (58.8 % d.Th.) von Verbindung 8d .

n_D^{20} 1.4945 Fp. HCl 198° (Acn)

NMR: (CCl_4) δ =7.3-6.9 (4 H, ar H) ; 2.7-2.4 (2 H t, CH_2) ; 2.4-2.0 (2 H m, CH_2 ; 6 H s, 2 x CH_3) ; 1.7-1.4 (4 H m, 2 x CH_2) ; 1.3 (9 H s, tert-But.)

$C_{16}H_{28}ClN$ (269.9) Ber.C 71.21 ; H 10.46 ; N 5.19
Gef.C 71.35 ; H 10.46 ; N 5.21

4'-tert-Butyl-5-phenyl-5-ketovaleriansäure

33.6 g (250 mmol) tert-Butylbenzol wurden, wie bei der Synthese der 4'-tert-Butyl-3-benzoylpropionsäure beschrieben, mit 314 g (275 mmol) Glutarsäureanhydrid und 73 g (550 mmol) $AlCl_3$ in 400 ml 1,2 Dichloräthan (statt Nitrobenzol) acyliert . Zur Aufarbeitung versetzte man das Reaktionsgemisch mit Eis, säuerte mit HCl an, verdampfte das Dichloräthan im Wasserstrahlvakuum und wusch die isolierte Ketosäure mit heißem H_2O . Ausbeute 43 g (69.3 % d.Th.)

Fp. 95° (PEt) Lit.[52] 96°

4'-tert-Butyl-5-phenylvaleriansäure

erhielt man aus 43 g (173 mmol) der vorstehenden Ketovaleriansäure, 31.5 g (520 mmol) Hydrazinhydrat und 48.5 g (866 mmol) NaOH in 300ml Triglykol . Ausbeute 19.5 g (48 % d.Th.)

Fp. 66-67° (PEt) Lit.[52] 67-68°

N,N-Dimethyl-4'-tert-butyl-5-phenylvaleriansäureamid

wurde aus 19.5 g (83.2 mmol) der vorstehenden Verbindung mit Thionylchlorid und Dimethylamingas nach der schon beschriebenen Amidsynthese dargestellt . Ausbeute 14.1 g (65 % d.Th.)

n_D^{20} 1.5147

N,N-Dimethyl-4'-tert-butyl-5-phenylpentylamin 8e

14.1 g (54 mmol) des Valeriansäureamids ergaben nach Reduktion mit 40 mmol $LiAlH_4$ 9.2 g (68.7 % d.Th.) des Amins 8e .

n_D^{20} 1.4942 Fp. HCl 170° (Acn)

NMR: (CCl_4) δ =7.4-6.9 (4 H, ar H) ; 2.8-2.5 (2 H t, CH_2) ; 2.4-2.0 (2 H, CH_2 ; 6 H s, 2 x CH_3) ; 1.6-1.3 (6 H m, 3 x CH_2 ; 9 H s, tert-But.)

$C_{17}H_{30}ClN$ (283.9) Ber,C 71.93 ; H 10.65 ; N 4.93
Gef.C 71.71 ; H 10.61 ; N 4.91

9.5 4-Alkylamino-benzoesäure-β-dimethylaminoäthylester

4-Aminobenzoesäure-β-dimethylaminoäthylester 9a

Analog einer Literaturvorschrift[53] löste man 82.6 g (500 mmol) p-Aminobenzoesäureäthylester in 520 g (2.5 Mol) 2-Dimethylaminoäthanol und destillierte zur Beseitigung von Wasserspuren 100 ml des Lösungsmittels bei 90-100° im mäßigen Vakuum ab . Darauf versetzte man mit einer Lösung von 0.13 g (5.7 mmol) Natrium in 30 ml frisch destilliertem Dimethylaminoäthanol, erhitzte bei Normaldruck auf 130° bis das entstandene Äthanol abdestilliert war, verdünnte den Rückstand in der Hitze mit 300 ml Benzol und ließ die Base des Dimethylaminoäthylesters der p-Aminobenzoesäure über Nacht auskristallisieren .

Fp. 119° (Bnl) MonoHCl Fp. 186° (Acn/EtOH) Lit.[54] 185-186°

4-Äthylaminobenzoesäure-N,N-dimethylaminoäthylester 9b

20.8 g (100 mmol) der Base 9a wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von Büchi[55] in 300 ml Benzol mit 33 g Zinkstaub und 30 g (500 mmol) Eisessig auf 70° erwärmt und dem Gemisch unter Rückflußkühlung und kräftigem Rühren während 2 h 13.2 g (300 mmol) Acetaldehyd zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 h gekocht, darauf heiß filtriert, das abgekühlte Filtrat mit konz. Na_2CO_3-Lösung entsäuert und das Benzol nach dem Trocknen über Na_2SO_4 abdestilliert . Der chromatographisch unreine, ölige Rückstand (Bnl/EtOH ; 95 : 5) wurde in Äthanol mit etwas weniger als der berechneten Menge p.A. HCl zur Trockne eingedampft und das Monohydrochlorid von 9b mit abs. Äther zur Kristallisation gebracht . Ausbeute an Monohydrochlorid 6.8 g , 25.7 % .

Fp. 146-148° (Acn/EtOH)

NMR: (CD_3OD) δ =7.9 (2 H d, J=9 Hz , ar H) ; 6.8 (2 H d, J=9 Hz , ar H) 4.8-4.6 (2 H t, CH_2) ; 3.8-3.2 (2 H t, CH_2 ; 2 H q, CH_2) ; 3.1 (6 H s, 2 x CH_3) ; 1.3 (3 H t, CH_3)

$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$ (272.8) Ber.C 57.24 ; H 7.76 ; N 10.27
Gef.C 57.49 ; H 7.74 ; N 10.18

4-n-Hexylaminobenzoesäure-N,N-dimethylaminoäthylester 9d

Analog zur Synthese von Verbindung 9b erhielt man aus 20.8 g (100 mmol) 9a und 12 g (120 mmol) Hexanal 9.2 g (31.4 % d.Th.) des Monohydrochlorids von 9d .

Fp. 158-160° (Acn/EtOH) Lit.[56] 157-162°

4-n-Octylaminobenzoesäure-N,N-dimethylaminoäthylester 9e

wurde wie oben beschrieben aus 20.8 g (100 mmol) 9a und 15.4 g (120 mmol) Octanal dargestellt und als Monohydrochlorid isoliert . Ausbeute 8 g (24.9 % d.Th.)

Fp. 155-156°

NMR: ($CDCl_3$) =7.8 (2 H d, J=9 Hz , ar H) ; 6.5 (2 H d, J=9 Hz , ar
4.7 (2 H t, CH_2) ; 3.4-3.2 (2 H m, CH_2) ; 3.1 (2 H t, CH_2) ; 2.9
(6 H s, 2 x CH_3) ; 1.7-1.0 (12 H m, 6 x CH_2) ; 0.8 (3 H t, CH_3)

$C_{19}H_{33}ClN_2O_2$ (356.9) Ber.C 63.93 ; H 9.32 ; N 7.85
Gef.C 62.09 ; H 9.30 ; N 7.66

Literaturverzeichnis

1) H.Lüllmann, R.Lüllmann-Rauch und O.Wassermann, Dtsch. med. Wschr. 98 , 116 (1973)

2) Z.Hruban, A.Slesers und E.Hopkins, Lab. Invest. 27 , 62 (1972)

3) H.Lüllmann, R.Lüllmann-Rauch und O.Wassermann, Critic. Rev. Toxicol. 206 (1975)

4) J.K.Seydel und O.Wassermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 279, 207 (1973)

5) Dissertation R.Jörgens, Universität Kiel (1976)

6) O.Jardetzky, Advan. chem. Phys., 7 , 499 (1964)

7) J.Cerbón, Biochim. Biophys. Acta, 290 , 54 (1972)

8) O.Jardetzky und N.G.Wade-Jardetzky, Mol. Pharmakol. 1 , 214 (1965)

9) T.Fujita, J.Iwasa und C.Hansch, J. Am. chem. Soc. 86 , 5175 (1964)

10) H.Hauser, S.A.Penkett und D.Chapman, Biochim. Biophys. Acta 183 , 471 (1969)

11) M.Marsh und R.Th.Holzbach, Clin. chim. Acta, 43 , 87 (1973)

12) E.Ott und K.Zimmermann, Liebigs Ann. Chem. 425 , 314 (1921)

13) B.Reichert und W.Dornis, Arch. Pharmaz. 282 , 100 (1944)

14) J.Graymore, J. Chem. Soc. (London) 1116 (1947)

15) Ch.W.Shoppee, J. Chem. Soc. (London) 1225 (1931)

16) J.v.Braun, M.Kühn und J.Weismantel, Liebigs Ann. Chem. 449 , 249 (1926)

17) S.L.Shapiro,E.S.Isaacs,V.Bendurco und L.Freedman, J. Med. Pharm. Chem. 5 , 793 (1962)

18) M.Tiffeneau, Bull. Soc. Chim. Fr. (4) 9 , 819 (1911)

19) D R P 36 05 29 vom 7.10.1920 , Chem. Werke Grenzach ; zit. in C. 94/2 , 478 (1923)

20) E.Profft, F.Runge und A.Jumar, J. Prakt. Chem. 273 , 57 (1955)

21) E.Profft, D P (DDR) 27241 vom 11.10.1961 ; zit. in C. 13665 (1965)

22) H.Franzen, J. Prakt. Chem. 72 , 211 (1905)

23) J.W.Baker, W.S.Nathan und Ch.W.Shoppee, J. Chem. Soc. (London) 1847 (1935)

24) H.Fox, J. org. Chem. 13 , 438 (1948)

25) Ch.W.Shoppee, J. Chem. Soc. (London) 1236 (1931)

26) D.Braun, R.Jung und W.Kern, J. Prakt. Chem. 14 , 24 (1961)

27) J.H.Billman und A.C.Diesing, J. org. Chem. 22 , 1068 (1957)

28) H.Schöneberger, E.Bamann und M.Eder, Arch. Pharmaz. 293/65 , 635 (1960)

29) J.W.Cornforth und R.H.Cornforth, J. Chem. Soc. (London) 97, (1948)

30) H.King und Th.S.Work, J. Chem. Soc. (London) 1314 (1940)

31) Ch.R.Hauser und A.J.Weinheimer, J. Am. chem. Soc. 76 , 1266 (1954

32) L.Zhelyaskow und N.Bikova, C.R. Acad. Bulg. Sci. 14 , 607 (1961) zit. in C. 3197 (1963)

33) J.W.Baker und W.S.Nathan, J. Chem. Soc. (London) 1840 (1935)

34) J.W.Baker, W.C.Davies und M.L.Hemming, J. Chem. Soc. (London) 701 (1940)

35) D.A.Pisanenko und S.V.Zavgorodnij, Ukr. Khim. Zh. 34 , 280 (1968) zit. in C, 35-1140 , 109 (1969)

36) C.B.Pollard und D.C.Young Jr. , J. org. Chem. 16 , 661 (1951)

37) A.de Roocker und P.de Radzitsky, Bull. Soc. Chim. Belg. 72 , 195 (1963)

38) D.T.Mowry, M.Renoll und W.F.Huber, J. Am. chem. Soc. 68 , 1107 (1946)

39) R.T.Lagemann, B.F.Landrum und C.T.Lester, J. Am. chem. Soc. 74 , 1602 (1952)

40) J.M.van der Zanden und A.P.ter Borg, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 75 1120 (1956)

41) D.Craig, J. Am. chem. Soc. 57 , 196 (1935)

42) Organikum, 13.Auflage , 578 (1974)

43) M.Fedtke und M.Gernhardt, J. Prakt. Chem. 29 , 267 (1965)

44) W.L.Borkowski und E.C. Wagner, J. org. Chem. 17 , 1128 (1952)

45) J.W.Baker, J.F.J.Dippy und J.E.Page, J. Chem. Soc. (London) 1774 (1937)

46) Beilstein, E III 12 , 2556 (1973)

47) F.Benington, R.D.Morin, Leland , C.Clark Jr. und R.Phyllis Fox, J. org. Chem. 23 , 1980 (1958)

48) Belg. 633,799 von 1963 ; zit. in C.A. 61 , 4265d (1964)

49) R.D. Haworth und C.R.Mavin, J. Chem. Soc. (London) 1845 (1932)

50) L.F.Fieser und Ch.C.Price, J. Am. chem. Soc. 58 , 1841 (1936)

51) N.G.Bromby, A.T.Peters und F.M.Rowe, J. Chem. Soc. (London) 145 (1943)

52) P.Cagniant und D.Cagniant, Bull. Soc. Chim. Fr. 1161 (1956)

53) Z.Budešinsky und M.Protiva, Synth. Arzneimittel (Akademie-Verlag, Berlin) 175 (1961)

54) D R P 179627 ; zit. in Beilstein 14 , 424 (1931)

55) J.Büchi, R.J.Koller und K.Perlia, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25 , Nr.1,15 (1975)

56) Brit. 879 , 505 von 1961 ; zit. in C.A. 58 , 481g (1963)

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut in Kiel unter Anleitung von Herrn Professor Dr.G.Blaschke im September 1973 begonnen und vom November 1974 bis April 1976 am Pharmazeutischen Institut in Bonn zu Ende geführt .

Herrn Professor Dr.G.Blaschke danke ich für die Zuweisung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit .

Herrn Professor Dr.H.J.Roth, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn, danke ich für die Förderung dieser Arbeit durch die Überlassung von Institutseinrichtungen .

Lebenslauf

7.6.1944	Geboren in Woldenberg (Neumark) als Sohn des Oberstleutnants Joachim Claassen und seiner Ehefrau Erika, geb. Kühnle .
1951-1955	Volksschule
1955-1965	Staatliches Gymnasium Plön
1965-1967	Praktikant in Reinfeld
1968-1971	Studium in Kiel
1971	Pharmazeutische Staatsprüfung
1973-1974	Beginn der Promotion in Kiel
seit 1974	Promotion in Bonn